

HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Klinik für Nuklearmedizin

Chefarzt: Prof. Dr. Stefan Dresel

**Therapiestrategien bei Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie  
Die Wirksamkeit der Retrobulbärbestrahlung bei der endokrinen Orbitopathie  
als sinnvolle Therapieergänzung nach definitiver Schilddrüsentherapie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Juliane Glawe

aus Greifswald

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Dresel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Walter Koch

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09. 10. 2014

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einführung

- 1.1. Historie
- 1.2. Epidemiologie der Autoimmunthyreopathie Typ Basedow und der endokrinen Orbitopathie
- 1.3. Pathogenese der endokrinen Orbitopathie und deren pathophysiologische Auswirkungen
- 1.4. Diagnostik der endokrinen Orbitopathie
- 1.5. Grundlagen der Bestrahlungstechnik und Ziele der Retrobulbärbestrahlung

## 2. Zielstellung

## 3. Material und Methode

- 3.1. Material
  - 3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientengutes
  - 3.1.2. Nikotinabusus
  - 3.1.3. Mittlere Floriditätsdauer der endokrinen Orbitopathie (e.O)
- 3.2. Methode
  - 3.2.1. Untersuchungsverfahren
    - 3.2.1.1. Internistische Untersuchungsverfahren
    - 3.2.1.2. Ophthalmologische Untersuchungsverfahren
    - 3.2.1.3. Therapieverfahren der Schilddrüse
    - 3.2.1.4. Dokumentation des Krankheitsverlaufes
      - 3.2.1.4.1. Darstellung der Dokumentationsbögen
      - 3.2.1.4.2. Erläuterungen zu den 4 Datenbögen
      - 3.2.1.4.3. Darstellung der Codierungsliste zu den e. O.-Datenbögen
    - 3.2.1.5. Bildung des Orbitopathie-Index entsprechend der nach Grußendorf modifizierten Klassifikation von Werner
    - 3.2.1.6. Kritische Anmerkungen
    - 3.2.1.7. Bemerkungen zur statistischen Auswertung

## 4. Ergebnisse

- 4.1. Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach Therapieverfahren
  - 4.1.1. Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach Therapieverfahren der Schilddrüse
  - 4.1.2. Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach der nachfolgenden Therapie der e.O.
- 4.2. Rückbildung des Orbitopathie-Index
  - 4.2.1. Darstellung der Rückbildung des Orbitopathie-Index in Abhängigkeit vom Verfahren der Schilddrüsenbehandlung

- 4.2.2. Darstellung der Rückbildung des Orbitopathie-Index in Abhängigkeit vom nachfolgenden ophthalmologischen Behandlungsverfahren (Augentherapie)
- 4.3. Verlauf der Protrusio bulbi
  - 4.3.1. Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach der Schilddrüsentherapie
  - 4.3.2. Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach der ophthalmologischen Therapie
- 4.4. Darstellung des Verlaufes des Orbitopathie-Index nach erfolgter Schilddrüsen-Therapie und nachfolgender ophthalmologischer Therapie (Gesamtpatientengut)
- 4.5. Verlauf der Hertel-Profile in Abhängigkeit vom Schilddrüsenstoffwechselzustand: TSH normal, TSH erhöht
- 4.6. Veränderungen des Orbitopathie-Index in Korrelation zu den (im Normbereich liegenden) TSH-Werten (Gesamtpatientengut)
- 4.7. Verlauf der Autoimmunparameter im Gesamtpatientengut im Zeitraum von 24 Monaten
  - 4.7.1. Verlauf der TRAK-Werte im Zeitraum von 24 Monaten
  - 4.7.2. Verlauf der Anti-TPO-Werte im Zeitraum von 24 Monaten
  - 4.7.3. Verlauf der Anti-Tg-Werte im Zeitraum von 24 Monaten
- 4.8. Verlauf der Autoimmunparameter bei Kortikosteroideinnahme unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroidtherapie innerhalb des Zeitraumes von 12 Monaten
  - 4.8.1. Verlauf der TRAK-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide
  - 4.8.2. Verlauf der Anti-TPO-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide
  - 4.8.3. Verlauf der Anti-Tg-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide
- 4.9. Auftreten eines primären Offenwinkelglaukoms bzw. Pseudoglaukoms bei Patienten mit endokriner Orbitopathie
- 4.10. Kompression des Nervus opticus (Optikuskompressionssyndrom)
- 4.11. Sonografische Bestimmung der Augenmuskeldicken
  - 4.11.1. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales zum Zeitpunkt der Schilddrüsentherapie (Ausgangswert)
  - 4.11.2. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 6 Monate nach der Gesamttherapie
  - 4.11.3. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 12 Monate nach der Gesamttherapie
  - 4.11.4. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 24 Monate nach der Gesamttherapie
- 4.12. Darstellung des Abfalles des Orbitopathie-Index bei Patienten mit Diplopie
- 4.13. Auftreten von Ober- und Unterlidretraktionen (Gesamtpatientengut)
  - 4.13.1. Ober- und Unterlidretraktionen vor der Schilddrüsentherapie
  - 4.13.2. Ober- und Unterlidretraktionen 1 Jahr nach der Gesamttherapie

## **5. Diskussion**

- 5.1. Klassifikation der Symptome der endokrinen Orbitopathie
- 5.2. Radiojodtherapie oder Strumaresektion
- 5.3. Retrobulbärbestrahlung und Kortikosteroidtherapie
  - 5.3.1. Retrobulbärbestrahlung
  - 5.3.2. Kortikosteroidtherapie
- 5.4. Ophthalmologische Lokalthherapie
- 5.5. Notwendigkeit des posttherapeutisch engmaschig kontrollierten Schilddrüsenstoffwechsels
- 5.6. Autoimmunthyreopathien und Nikotinabusus
- 5.7. Der Verlauf von Autoimmunparametern
- 5.8. Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie und Pseudoglaukom
- 5.9. Orbitachirurgische Eingriffe bei Patienten mit und ohne Optikuskompressionssyndrom
  - 5.9.1. Dekompressionsoperation des Nervus opticus als ophthalmologischer Notfall
  - 5.9.2. Orbitachirurgische Eingriffe zur ästhetischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägtem Exophthalmus
- 5.10. Therapie der binokularen Diplopie
- 5.11. Lidchirurgische Eingriffe bei Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie

## **6. Kasuistiken**

- 6.1. Kasuistik 1
- 6.2. Kasuistik 2

## **7. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

- 7.1. Zusammenfassung
- 7.2. Schlussfolgerungen

## **8. Literaturverzeichnis**

## **9. Anhang**

# 1. Einführung

Autoimmunthyreopathien mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie (e. O.) überwiegend vom Typ Basedow, in seltenen Fällen mit Hashimoto-Thyreoiditis, stellen nach wie vor eine Herausforderung an die beteiligten Fachrichtungen von Nuklearmedizinern, Endokrinologen, Augenärzten, Strahlentherapeuten, Schilddrüsen-Chirurgen, Fachärzten für diagnostische Radiologie, Hausärzten, fallweise auch HNO-Ärzten und Psychiatern hinsichtlich der gesamten gemeinsamen therapeutischen Führung der Patienten in Klinik und Niederlassung dar. Es handelt sich um Patienten, die mitten im Leben, Familienleben, im wichtigen Arbeitsleben stehen und von der Schilddrüsenerkrankung „überrascht“ werden. Eine kausale Therapie der im eigentlichen Sinne Schilddrüsen-TSH- Rezeptor-Erkrankung ist derzeit nicht bekannt [35]. Bei progredienter e. O. unter ansonsten erfolgreicher thyreostatischer Schilddrüsentherapie bzw. bei nach Jahren auftretenden Hyperthyreoserezidiven mit e. O. Exazerbation ist die Festlegung des Zeitpunktes einer destruierenden bzw. Schilddrüse (SD) entfernenden Therapie (minimal invasive Denkweise vorausgesetzt) nicht immer einfach. Ebenso ist die Entscheidung des geeigneten Therapieverfahrens, Radiojodtherapie oder Strumaresektion, abzuwägen. Der Nutzen der nachfolgenden Retrobulbärbestrahlung und oralen Kortikosteroidtherapie bzw. deren Kombinationstherapie werden in ihrer Wirksamkeit überprüft.

## 1.1. Historie

Die vermutlich erste Beschreibung der Erkrankung liegt mehr als 800 Jahre zurück, als der persische Arzt Ismail Al-Juhani eine Verbindung zwischen Schilddrüsenvergrößerung und dem Hervortreten der Augen fand.

Der erste Arzt, der in Italien die Erkrankung beschrieb, war Giuseppe Flajani 1802. Die englischen Ärzte Caleb Hillary Parry (1786) und später Robert James Graves (1835) beschrieben das klinische Bild als eine besondere Krankheit, daher stammt auch die Krankheitsbezeichnung „ Graves disease“. Diese Autoren konnten jedoch den Exophthalmus noch nicht als eines der wesentlichen Symptome der Gesamterkrankung einordnen; dies geschah erst durch Carl Adolph von Basedow, welcher 1840 als erster die vollständige Symptomen-Trias der Krankheit erkannte. Diese ist in Deutschland als Merseburger Trias bekannt mit Exophthalmus, Struma und Hyperthyreose [8, 47].

## **1.2. Epidemiologie der Immunthyreopathie vom Typ Basedow und der endokrinen Orbitopathie**

Die Immunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung mit thyreoidalen (Struma diffusa, Hyperthyreose) und extrathyreoidalen Manifestationen (am häufigsten eine e. O.) weniger häufig ein prätibiales Myxödem, selten eine Akropathie) welche mit anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) assoziiert sein kann [68, 80, 85]. Bei 2/3 der Patienten manifestiert sich ein Morbus Basedow nach dem 35. Lebensjahr. Frauen zwischen dem 40sten- und 50sten Lebensjahr sind am häufigsten betroffen (etwa sechsmal häufiger als Männer, wobei diese jedoch längere und schwerere Verläufe zeigen). Hellhäutige Menschen sind deutlich häufiger betroffen als Asiaten: Faktor 4 - 6:1 [9, 22, 41, 80, 94].

Die Inzidenz des Morbus Basedow beträgt 0,5 bis 3 %. Bei jüngeren Patienten überwiegen diffuse Strumen, bei den älteren die nodösen Formen [100].

In Deutschland leiden ca. 60 % aller Patienten mit Hyperthyreose an einer Autoimmunhyperthyreose. Lebensabschnitte, die Frauen für die Manifestation eines Morbus Basedow prädisponieren, umfassen vor allem Phasen eines sich verändernden Endokriniums (Pubertät, Peripartalzeit, Klimakterium). Interessant ist, dass eine zeitliche Häufung bzw. häufigere Diagnosestellung in den Monaten Mai bis September zu verzeichnen ist [9, 22, 68]. 40 - 60 % dieser Patienten entwickeln eine e. O. Ungefähr die Hälfte aller Patienten bestätigt in der Familienanamnese betroffene Verwandte, wenn Angehörige bis zum dritten Grad berücksichtigt werden.

Bei subtiler Diagnostik ist die e. O. in leichter Form bei fast allen Patienten mit Autoimmunhyperthyreose nachweisbar. Bei der Auswertung von MRT-Aufnahmen von Patienten ohne klinische Zeichen einer e. O. findet man bei 2/3 der Patienten Zeichen einer Orbitabeteiligung. In schwerer Form tritt die e. O. bei 3 - 5 % aller Immunhyperthyreosen auf, wobei die Angaben in der Literatur schwanken [15, 35, 40, 98]. Dabei ist keine unbedingte Korrelation zwischen dem Schweregrad der e. O. und der vorliegenden Schilddrüsendysfunktion zu verzeichnen. Ebenso ist auch der Verlauf der Erkrankung im Einzelfall nur schwer abschätzbar. Spontanremissionen, aber auch das Vollbild der e. O. bis hin zu Motilitätsstörungen und Optikuskompression sind möglich.

Bei der e. O. handelt es sich um eine Erkrankung, die sich nicht in ein regelhaft ablaufendes Schema einordnen lässt. Von den über 150 bekannten Orbitaerkrankungen liegt in ca. 50 % der Fälle eine e. O. vor, gefolgt von Neoplasien (ca. 20 %), kongenital angelegten oder erworbenen strukturellen Veränderungen der Orbita (ca. 15 %), des Weiteren Entzündungen (ca. 10 %), Gefäßveränderungen (ca. 3 %) und Degenerationen oder Ablagerungen (ca. 2 %). Wesentlich seltener (3 - 5 %) tritt die e. O.

bei der Hashimoto-Thyreoiditis (chronisch lymphozytäre Immunthyreoiditis), einer primären ideopathischen Hypothyreose oder einem Malignom der Schilddrüse auf. Manchmal tritt die e. O. auch ohne Manifestation einer Schilddrüsenerkrankung auf [55, 71, 75, 102].

### **1.3. Pathogenese der endokrinen Orbitopathie und deren pathophysiologische Auswirkungen**

Der eigentlich auslösende Mechanismus ist nach wie vor wie bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen nicht eindeutig geklärt [32, 35, 71]. Die Entstehung des Morbus Basedow ist nicht auf einen singulären Defekt, sondern auf ein komplexes multifaktorielles Geschehen zurückzuführen. Neben einer genetischen Prädisposition spielen vielfältige immunologische Mechanismen und Umwelteinflüsse eine Rolle. Bei eineiigen Zwillingen besteht nur eine Konkordanzrate von 40 %, so dass Umweltfaktoren die Ausprägung der Schilddrüsenautoimmunität beeinflussen [32, 35]. Auch ist die Prävalenz einer e. O. unter Rauchern mit einer Autoimmunhyperthyreose signifikant höher als bei Nichtrauchern. Weiterhin zeigte sich eine von der Zigarettenzahl abhängige Zunahme des Schweregrades der e. O. In zwei prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Rauchen das Risiko der Progression der e. O. nach Radiojodtherapie erhöht und den Effekt der Steroidtherapie und der Orbitaspitzenbestrahlung reduziert [30, 36, 41, 54, 58, 71]. Auch haben psychosoziale Faktoren wie plötzlicher Stress, Trauer und Krankheit einen Einfluss auf die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie [41, 68].

Für die Pathogenese der e. O. spielen die besonderen Eigenschaften der Fibroblasten der Orbita eine zentrale Rolle. Zwei Mechanismen sind für die Zunahme des Orbitavolumens verantwortlich: eine gesteigerte Adipogenese und eine vermehrte Glykosaminoglykanproduktion [41, 55]. Der Fibroblast ist das stoffwechselaktive Zentrum der Grundsubstanz. Er reagiert auf jeden stimulatorischen Reiz mit der entsprechenden Synthese von Grundsubstanz [118].

Die Orbitafibroblasten stammen im Gegensatz zu den Bindegewebszellen anderer Regionen im Körper von der Neuralleiste ab und haben dadurch eine hohe phänotypische Plastizität. Im Gegensatz zu Fibroblasten in anderen Körperregionen exprimieren diese sogenannte CD 40 (Cluster of Determination). CD 40 ist ein Mitglied der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren-Familie und ist normalerweise auf der Oberfläche von B- Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen zu finden. Es bindet an den CD 40 Liganden (= CD 154) aktivierter T-Zellen, wodurch zum Beispiel bei



Makrophagen die Zytokinproduktion stimuliert wird. CD 40-Ligation löst bei Orbitafibroblasten folgendes aus: es kommt zur Expression von Interleukinen (IL6 und IL8), wodurch die Chemotaxis sowie die Einwanderung immunkompetenter Zellen in die Orbita gesteigert wird, es erfolgt die Induktion inflammatorischer Zyklooxygenasen die Prostaglandin E und große Mengen an Glykosaminoglykanen (GAG), insbesondere Hyaluronsäure produzieren. Diese absorbieren Wasser und führen so zu einer Zunahme des intraorbitalen Volumens. Orbitafibroblasten produzieren Glykosaminoglycane in signifikant größerer Menge als Fibroblasten anderer Gewebe und sind extrem anfällig gegenüber Autoimmunprozessen [32, 33, 35, 55]. Die Wasserbindungsfähigkeit der Hyaluronsäure beträgt 1: 5000 [79]. Weiterhin können inflammatorische Prozesse in bestimmten Geweben, z.B. im Knochenmark, in den Blutgefäßen oder in der Leber aber auch in der Orbita die Differenzierung von Fibroblasten über sog. Präadipozyten zu Adipozyten induzieren [39, 104]. Diese Vorläuferzellen von Adipozyten bilden im orbitalen Binde- und Fettgewebe einen großen Pool an ausdifferenzierbaren Zellen, die durch Triglyzeridakkumulation ein Vielfaches ihres Volumens erreichen können. Die Bedeutung der Adipogenese für die Pathogenese der e. O. verdeutlichen MRT-Aufnahmen der Orbita von e. O.-Patienten, die eine enge Korrelation zwischen orbitaler Fettgewebssmasse und dem Grad des Exophthalmus zeigen. Im Differenzierungsprozess zu Adipozyten werden vermehrt funktionsfähige TSH-Rezeptoren exprimiert. TSH-Rezeptoren kommen in SD und Orbita, seltener prätibial vor, in allen drei Geweben liegt bei der Erkrankung die gleiche autoimmunogene Pathogenese zugrunde [1, 3, 32, 35, 37, 39, 64, 67, 112]. Pathogenetisch entscheidend in der Entstehung des Morbus Basedow, der e.O. und des prätibialen Myxödems sind die gegen den humanen TSH-Rezeptor gerichteten Antikörper (TRAK). Der TSH-Rezeptor kommt zwar am häufigsten in der SD vor, wird aber in vielen anderen Körpergeweben (z. B. Herzmuskelzellen), ebenfalls exprimiert. In der SD führt die durch die TRAK verursachte Stimulation des TSHR zu einer unkontrollierten SD- Überfunktion [1, 35, 41, 65, 69].

Die TRAK stellen keine einheitliche Gruppe dar, sondern ein heterogenes Spektrum polyklonaler Immunglobuline, die mit unterschiedlichen Regionen des TSH-Rezeptors in Kontakt treten und diesen je nach Bindungsspezifität und -affinität unterschiedlich stark stimulieren oder blockieren [69, 81]. Es weisen praktisch alle Patienten in sensitiven Assays (Assay der 1. bis 3. Generation) mit mindestens einer Methode TSH-Rezeptor-Antikörper auf [75]. Während des Immunprozesses kommt es in allen drei Geweben zur Bildung und Freisetzung zahlreicher weiterer Zytokine und Entzündungsmediatoren die eine Reihe immunmodulatorischer Moleküle (major histocompatibility complex-Moleküle, Stressproteine und Adhäsionsmoleküle) induzieren und so die Bildung, Wanderung und Aktivierung

von Lymphozyten sowie die Antigen-Erkennung vermitteln [1]. Zytotoxische T-Zellen induzieren gegen Augenmuskeln gerichtete Antikörper [7, 35, 36, 75, 85, 115].

Durch die beschriebene immunologische Entzündungsreaktion im retroorbitalen Binde-, Fett- und Augenmuskelgewebe resultiert eine Flüssigkeitszunahme, somit Volumen- und Druckzunahme in der Orbita. Es kommt zu einer zunehmenden orbitalen Raumnot im knöchern begrenzten Retrobulbärraum [37, 68, 69, 71, 73, 80, 105, 112]. Protrusio bulbi und Prolaps der entzündeten und geschwollenen Binde- und Fettgewebsanteile im Bereich der Ober- und Unterlider sind die Folge und umso ausgeprägter, je schlaffer das Septum orbitale ist, welches aus Bindegewebe besteht und die Orbita frontal abschließt. Die Schwellung der Augenmuskeln kann so stark beeinträchtigen, dass Augenbewegungsstörungen (zunächst eine eingeschränkte Motilität der Augen bis zur Diplopie) die Folge sind. Von der Volumenzunahme sind besonders die Augenmuskeln im Ansatz, welche sich in der Orbitaspitze befinden, betroffen. In bildgebenden Verfahren (CT, MRT) wird diese Enge als „apical crowding“ beschrieben [35, 41]. Bei der Verdickung der extraokularen Muskeln, die in späteren Stadien fibrosieren, handelt es sich um entzündliche Reaktionen des Endo- und Perimysiums, die Muskelfasern selbst sind kaum verändert, weshalb eine verminderte Dehnbarkeit bei normaler Kontraktilität besteht [35]. Hier, im Trichterbereich, kann die Volumenzunahme des Binde- und Fettgewebes und/oder die Verdickung der Augenmuskelbäuche die (äußerst komplexe) Blutversorgung des Nervus opticus so stören, dass sich eine Optikuskompression entwickelt [37, 69, 74].

An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass, anatomisch betrachtet, die Nervenfasern des Opticus zu etwa 1000 Bündeln mit ca. 1 Million Neuriten zusammengefasst sind, die von zarten Bindegewebsmäntelchen der Pia mater umhüllt werden. Zwischen den Nervenbündeln findet man streckenweise Faserbrücken. Durch den strukturellen Aufbau der Faserhüllen kommt es zu einer mechanischen Stabilisierung, so dass der Nervus opticus gegen Zug und Druck gut geschützt ist [79]. Die insgesamt Volumenzunahme bewirkt auf der im Vortext beschriebenen molekularen Ebene der Autoimmunreaktion im orbitalen Gewebe, die in der nachfolgenden Abbildung vollständig dargestellt wird, eine Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff (Hypoxie), eine Übersäuerung des Gewebes (Azidose) und eine Schädigung des Gewebes durch oxidative Stoffwechselprodukte, die vermehrt gebildet werden [55]. Bei Rauchern ist die Hypoxie noch ausgeprägter. Saber et. al. konnten tierexperimentell nachweisen, dass rein mechanisch durch Raumnot ein immunologischer Prozess ausgelöst wird: Bei 4 Katzen wurden alle Äste der Vena orbitalis unterbunden und damit der venöse Abfluss aus der Orbita blockiert. Klinisch entwickelten die Tiere Exophthalmus, Chemosis und Lidschwellungen.

Histologisch konnten saure Mukopolisaccharide, eine Aktivierung von Monozyten, Rundzellinfiltrate und lymphozytäre Infiltrate nachgewiesen werden. Die Vena centralis retinae verläuft beim Menschen über eine relativ lange Strecke durch den Subarachnoidalraum des Nervus opticus, wo sie von Liquor cerebrospinalis umgeben ist. Daraus ergibt sich, dass der venöse Abfluss aus dem Auge nur gewährleistet ist, wenn der Abflussdruck der Vena centralis retinae den Liquordruck nicht unterschreitet. Der Gewebedruck in der Orbita liegt physiologischerweise um 5 mm Hg und unterschreitet den Liquordruck deutlich, der zumeist zwischen 10 und 15 mm Hg liegt. Entwickelt sich eine intraorbitale Drucksteigerung, überschreitet der intraorbitale Druck den Liquordruck. Bei der e. O. und anderen Raumforderungen in der Orbita (Tumoren, Pseudotumor orbitae, Sinus cavernosus Fisteln u. a.) entwickelt sich die beschriebene intraorbitale bzw. retrobulbäre Drucksteigerung [44, 63,79]. Diese hat eine autoregulatorische und damit physiologische Drucksteigerung des Augeninnendruckes zur Folge was als Pseudoglaukom bezeichnet wird. Diese Patienten haben, sofern der Augeninnendruck dem retrobulbären Druck folgen kann, keine Visusminderung, keine Gesichtsfelddefekte und im Gegensatz zum primären chronischen Offenwinkelglaukom keine glaukomtypischen Veränderungen [63].

Bei ca. 5 % der Patienten mit Hyperthyreose kommt es ebenfalls zu einer Schwellung im Bereich der Unterschenkel (zircumscriptes Myxödem), welche morphologisch gleichartige Veränderungen aufweisen wie die e. O. Diese rötliche bis leicht bräunliche teigige Schwellung der Haut, in welche typischerweise keine Dellen eingedrückt werden können, sind meist prätibial im unteren Unterschenkel Drittel lokalisiert. Selten tritt dieses am Fußrücken, an den oberen Extremitäten und am Körperstamm auf. Bei einem noch geringeren Teil der betroffenen Patienten (ca.1 %) kommt es zur Osteoarthropathia hypertrophicans, die zu einer Verdickung der Phalangen an oberen und unteren Extremitäten führt. Hierbei finden sich röntgenologisch Erweiterungen von den Diaphysen der Metacarpalia und der Phalangen [91].

Patienten mit prätibialem Myxödem und Akropathie weisen stets eine e. O. auf und haben hochtitrige TSH-Rezeptor-Antikörper. Bei diesen Patienten lassen sich (wie im SD- und Orbitagewebe) auch im prätibialen Myxödemgewebe spezialisierte T-Lymphozyten nachweisen die alle wie bei der e. O. zu verzeichnende Folgereaktionen auslösen [69].

Mögliche kausale Therapieansätze werden zunehmend intensiv erforscht.

In der Literatur wird einerseits auf die Entwicklung spezifischer, anti-Zytokin-Therapie-Ansätze auf molekularer Ebene hingewiesen (diese werden bereits zur Therapie anderer Autoimmunerkrankungen, z.B. rheumatoider Arthritis, erfolgreich eingesetzt). Andererseits würde die gezielte medikamentöse Unterbindung /Blockierung der Adipogenese in der Orbita bei Patienten mit e. O. einen wichtigen und wünschenswerten neuen therapeutischen Ansatz darstellen [35].

Darstellung der komplexen Autoimmunreaktion im orbitalen Bindegewebe bei e. O. [35]

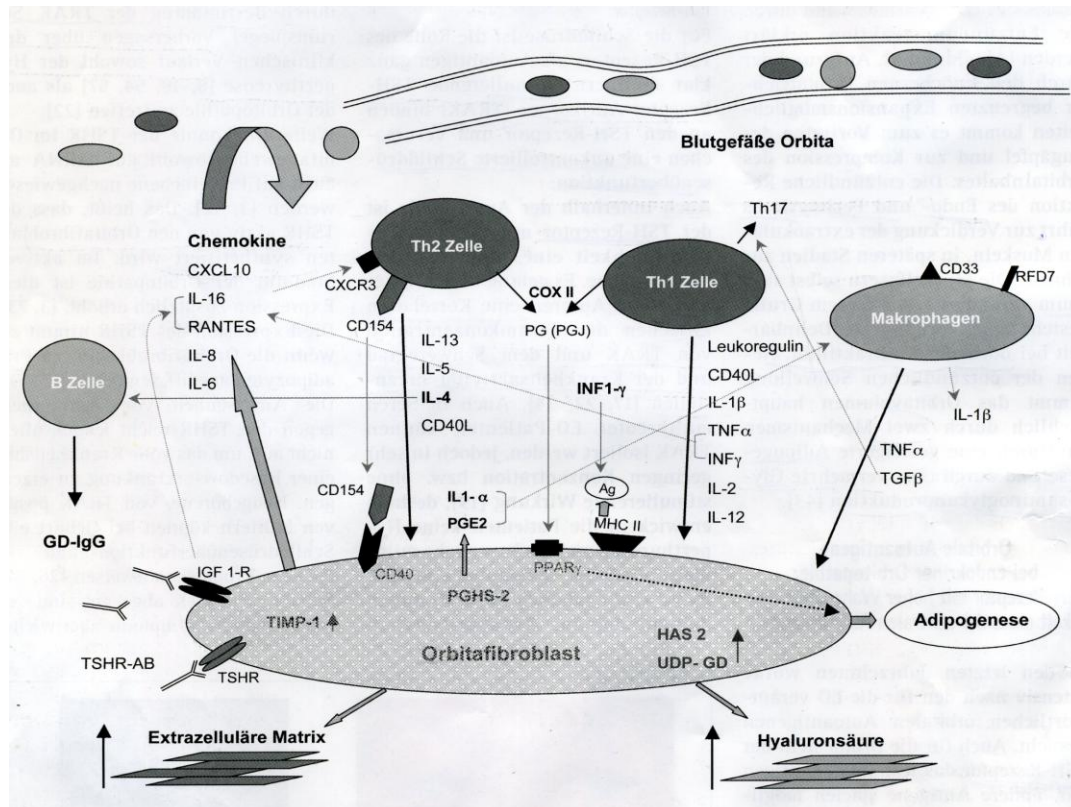


Abb. 1 stellt die Autoimmunreaktion im orbitalen Bindegewebe bei e. O. dar: die im Orbitagewebe ansässigen Zellen rekrutieren zirkulierende immunkompetente Zellen durch Ausschüttung von chemoattraktiven Zytokinen. Durch die beschriebene Reaktion wird die lokale Entzündung aufrechterhalten, zusätzlich wandern weitere immunkompetente Zellen (u. a. humoral) ein. Durch die Glykosaminoglykanproduktion kommt es zur beschriebenen massiven Wassereinlagerung in der Orbita. Stimulation des PPAR-γ-Rezeptors bewirkt die Ausdifferenzierung der Orbitafibroblasten zu Fettzellen. Im Anschluss an die floride Phase der Autoimmunreaktion finden Fibrosierungen statt.

#### Abkürzungen:

CD 40:	Cluster of Determination
Cox:	Cyclooxygenase
IGF 1-R:	Insulin like Growth Factor 1 Receptor
TNF:	Tumor Necrosis Factor
PG:	Prostaglandin
RFD 7:	Mouse Monoclonal Anti-Macrophage Antibody
MHC:	Major Histocompatibility Complex
PPAR-γ:	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Gamma
INF:	Interferon
TGF:	Transforming Growth Factor

#### **1.4. Diagnostik der endokrinen Orbitopathie**

Klassischerweise tritt 3 - 12 Monate vor der e. O. die Hyperthyreose meistens bei Typ Basedow (90 - 95 %) auf. Selten manifestiert sich die e. O. im größeren zeitlichen Abstand vor oder nach dem Auftreten der Hyperthyreose. Die e. O. tritt bilateral auf, durch unterschiedliche Ausprägung beider Augen imponiert sie klinisch im Anfangsstadium oft unilateral. Die subjektiven Beschwerden variieren erheblich. Die Symptome treten beidseitig, selten einseitig, häufig asymmetrisch und morgens ausgeprägter als abends auf [69, 102].

Die Ausprägung der Symptome ist ohne zeitliche Gesetzmäßigkeiten, wenngleich Lidveränderungen (Lidödeme und periorbitale Weichteilschwellung) die Bedeutung von Frühsymptomen zukommen kann [13, 98]. Auch nach eigenen Erfahrungen kann die diagnostische Bedeutung der Lidödeme im Anfangsstadium der Erkrankung nicht genug betont werden, stellen sie häufig das erste vom Patienten bemerkte Symptom dar [12, 55]. Ein sehr frühes Zeichen ist eine Schwellung in der lateralen Oberlidregion [66].

Differentialdiagnostisch sind Lidödeme bei z. B. nephrotischem Syndrom, angioneurotischem Lidödem, Sinus cavernosus Thrombose, Pseudolidödeme durch Orbitafettprolaps und Lid- und Tränendrüseninfiltrationen abzugrenzen [13]. Ein Erythem der Lider tritt ebenfalls bei vielen e. O.-Patienten auf. Die Spaltlampenmikroskopie dient zunächst zur Inspektion der vorderen Augenabschnitte bis zur Linse und Glaskörperraum. Auch die Gefäßzeichnung über den Ansätzen der horizontalen Augenmuskeln ist ein sehr sensitives Zeichen der Krankheitsaktivität. Zum Vollbild der e. O. gehören Bindehautchemosis, Karunkelschwellung und eine diffuse Rötung der Bindehaut in mindestens einem Quadranten. Die genaue Inspektion der Kornea ist ebenfalls sehr wichtig. Durch Oberlidretraktion und konsekutiv seltenem Lidschlag kann eine feine Stippung oder Expositionskeratitis in der unteren Hornhauthälfte entstehen. Normalerweise wird die Hornhaut oben durch den Oberlidrand 1 - 3 mm bedeckt [91]. Rasse und Alter bedingen kleine Abweichungen. Differentialdiagnostisch muss sowohl ein Pseudoexophthalmus (z. B. bei hoher Myopie) als auch ein echter Exophthalmus anderer Genese (z. B. Pseudotumor orbitae, retrobulbäre Tumoren) ausgeschlossen werden [13].

Motilitätsstörungen bis hin zu Doppelbildern (Diplopie) und ein durch Volumenzunahme des Orbitainhaltes vor allem in der Orbitaspitze bedingtes Optikuskompressionssyndrom kennzeichnen das Vollbild der ausgeprägten endokrinen Orbitopathie [41, 55, 69, 87, 98, 102].

Beginnende Gesichtsfeldeinschränkungen und Visusminderung durch Optikuskompression müssen rechtzeitig durch den Augenarzt erkannt und als Notfall in spezialisierten Zentren behandelt werden. Das früher als maligner Exophthalmus bezeichnete progrediente Krankheitsbild mit Verlust des Sehvermögens findet in unserem Sprachgebrauch bei den heutigen Therapiemöglichkeiten nahezu keine Verwendung mehr. Die typischen klinischen Augenzeichen die bei der e. O. zu beobachten sind, werden wie folgt entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt [16, 69, 74]:

1. Dalrymple-Zeichen: Oberlidretraktion mit sichtbaren Sklerastreifen über dem oberen Kornealrand beim Blick geradeaus, ebenfalls aber weniger auftretend ist die Unterlidretraktion. Aus den Retraktionen und der Protrusio bulbi resultiert die Vergrößerung der Lidspaltensweite. Außerdem bewirkt die Oberlidretraktion ein Zurückbleiben des Oberlides beim Abblick, was durch das
2. Graefe-Zeichen beschrieben wird.
3. Das Stellwag-Zeichen (der seltene Lidschlag) und die beiden bisher aufgeführten Zeichen bewirken erhebliche Benetzungsprobleme der Kornea und Konjunktiva.
4. Das Möbius-Zeichen beschreibt die Konvergenzschwäche.

Weitere mögliche endokrine Orbitopathiezeichen sind folgende:

5. Oberlidwiderstand bei Abwärtszug
6. Oberlidsakkaden bei Abwärtsblick
7. Fibrillieren bei Lidschluss
8. Geräusch bei Lidschluss
9. spastische Lidretraktion bei Fixation
10. fehlendes Stirnrunzeln bei Aufwärtsblick (Joffray-Zeichen)
11. Ödem der Lidkante (nach Enroth)
12. abnorme Lidpigmentation nach Jellinek (meist vermehrt Lidpigmente)
13. schwache laterale Blickfixation
14. ruckartige konsensuelle Lichtreaktion
15. ungleichmäßige Pupillendilatation
16. erschwertes Ektropionieren des Oberlides (nach Gifford)
17. Bulbus folgt dem Oberlid verzögert bei Blickhebung
18. horizontale Oberlidfurche [91]

Die ab 5. genannten Zeichen haben bezüglich der Diagnostik in der heutigen modernen Medizin in welcher bildgebende sonografische, szintigraphische, elektrophysiologische und radiologische Verfahren nicht nur qualitative, sondern auch reproduzierbare quantitative Meßergebnisse liefern, eine untergeordnete bzw. nur noch historische Bedeutung.

Die aufgeführten Zeichen können im Ausprägungsgrad erheblich variieren. So z. B. kann das Dalrymple-Zeichen selbst bei einer ausgeprägten e. O. fehlen. Aus den genannten Symptomen leiten sich die subjektiven Empfindungen des Patienten ab. Fast alle Patienten beklagen Tränen und erhöhte Blendempfindlichkeit, wobei Letzteres unspezifisch ist. Eine beginnende Katarakt, wie oft in mittleren Lebensdekaden vorhanden, bewirkt ebenfalls Blendung. Des Weiteren beklagen die Patienten ein ebenfalls zur erhöhten Blendempfindlichkeit führendes bzw. dieses noch verstärkende Fremdkörpergefühl und para- bzw. retrobulbäres Druckgefühl bis hin zu Schmerzen bei Augenbewegungen. Diese vom Patienten beschriebenen unspezifischen, klinisch nicht näher klassifizierbaren Missempfindungen bezeichnet man als Kompartmentsyndrom [62]. Wegen des veränderten Aussehens kommt es zu psychischem Leidensdruck.

Die umfassende Basisdiagnostik wird im Kapitel 3 (Material und Methode) beschrieben. Mit der Gewinnung neuer pathogenetischer Erkenntnisse wurde mit der Jahrestagung der Sektion Schilddrüse der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (im November 1999) die Bezeichnung Thyreoidea assoziierte Orbitopathie (TAO) eingeführt [82]. In dieser Arbeit benutzen wir den Begriff der „endokrinen Orbitopathie“.

## **1.5. Grundlagen der Bestrahlungstechnik und Ziele der Retrobulbärbestrahlung**

In den 50er und 60er Jahren wurde bei der e. O. die Bestrahlung von Hypophyse und der Zwischenhirnregion zunächst noch eingesetzt, wegen unsicheren Behandlungserfolges aber wieder verlassen.

Der Wirkmechanismus der Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen besteht in der antiinflammatorischen Wirkung ionisierender Strahlung wie bei der Entzündungsbestrahlung (z. B. bei

einem Furunkel) und der damit verbundenen antiödematösen Komponente [111]. Außerdem kommt es zur strahlenbedingten Aktivitätsstörung der Fibroblasten und der daraus resultierenden verminderten Produktion von Glykosaminoglycanen [57]. Aus der beschriebenen Wirkungsweise ist das Prinzip der Retrobulbärbestrahlung abzuleiten, welche zum Rückgang der Symptome in der akut entzündlichen Phase der e. O. führt bzw. eine zeitliche Verkürzung der Entzündungsphase erreicht. Radiogene Nebenwirkungen sind dabei zu vernachlässigen [37,76]. Der Begriff Retrobulbärbestrahlung ist nicht ganz korrekt, da das Zielvolumen nicht nur den Orbitatrichter beinhaltet, sondern auch die dorsale Bulbushälfte umfasst. Hierbei wird das gesamte in der Orbita befindliche Binde- und Augenmuskelgewebe bei der Bestrahlung erfasst. Da die pathomorphologischen Veränderungen nicht nur das Retrobulbärgewebe, sondern auch die extraokulären Augenmuskeln betreffen, würden bei der Beschränkung der Bestrahlung auf den Retrobulbärraum ca. 1/3 - 1/4 der entzündlich veränderten Strukturen nicht erfasst werden. Maßgebend für den Therapieerfolg ist daher der möglichst weitgehende Einschluss der Augenmuskeln und des intraorbitalen Fett- und Bindegewebes bei gleichzeitiger Schonung der Linse. Somit muss der Augenhilfsapparat teilweise in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen werden. Die Augenmuskeln sind durchschnittlich 4 cm lang. Ihre Sehnenlänge beträgt zwischen 4 und 6 mm. Die Insertionsstellen liegen zwischen 5 und 8 mm vom Limbus corneae entfernt. Das Zielvolumen erfasst somit den gesamten Retrobulbärraum (dorsal am sogenannten Zinn'schen Ring in der Orbitaspitze beginnend, die hinteren 2/3 des Bulbus erfassend bis 6 mm hinter dem Limbus corneae und zum Ansatz der extraokulären Augenmuskeln). Der Abstand zwischen Korneaoberfläche und Linsenrückfläche beträgt im Durchschnitt 8 mm. Die Einstellung der zwei lateralen Bestrahlungsfelder von circa 4 x 4 cm Größe erfolgte unter Orientierung der klinischen Einstellung am äußeren Lidwinkel und diente als Kontrolle [98]. Zur genaueren Reproduzierbarkeit der Bestrahlungsbedingungen wurde für jeden Patienten individuell eine Kunststoffmaske angepasst. Somit konnte auch auf eine kosmetisch störende Feldmarkierung auf der Haut verzichtet und eine präzise Patientenlagerung erreicht werden. Die Bestrahlungsplanung erfolgte computertomographisch in 0,3 cm Schichten durch die gesamte Orbitahöhle [37, 87].

Die Gesamtherddosis der Bestrahlung betrug 16 – 20 Gray (Gy) in 8 - 10 Bestrahlungsfractionen. Die Bestrahlungen erfolgten in 10 Sitzungen zu je 2 Gy. Die Retrobulbärbestrahlung wurde in unserem Patientengut mittels Photonenbestrahlung als perkutane Therapie mit 6 bzw. 9 MV Photonen (ultraharter Röntgenstrahlung, isozentrische Stehfelder) durchgeführt [101]. Wichtig ist die Festlegung des Zeitpunktes der Retrobulbärbestrahlung [91].



Diese darf erst nach vollendeter, definitiver Schilddrüsenthherapie durch Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie erfolgen.

Erst bei konstanter euthyreoter Stoffwechsellaage ist bei der ausgeprägten e. O. eine ergänzende Retrobulbärbestrahlung sinnvoll [36, 37, 46, 82, 111].

Nicht optimal und mit eingeschränkter Wirkung ist eine Retrobulbärbestrahlung dann einzuschätzen, wenn sich nachfolgend nochmals Hyperthyreoserezidive einstellen bei welchen eine ergänzende Schilddrüsenthherapie erforderlich wird. Ebenso dürfen keine hypothyreoten Stoffwechselzustände auftreten. In beiden Fällen könnte der Autoimmunprozess wieder forciert werden und somit eine Progredienz der e. O. möglich werden.

## **2. Zielstellung**

Mit der für den Patienten nebenwirkungsarmen Retrobulbärbestrahlung wird deren therapeutische Wirkung bei Patienten mit ausgeprägter e. O. immer wieder kontrovers diskutiert.

Bei Patienten die eine diskrete e. O. aufweisen und erfolgreich thyreostatisch behandelt wurden, ist eine Retrobulbärbestrahlung nicht obligat indiziert. Bei Patienten mit schwerer Autoimmunthyreopathie, bei denen sich die endokrine Orbitopathie zum Problemfall entwickelt, reicht diese Therapie nicht aus. Es ergibt sich die Notwendigkeit einer destruierenden Therapie der Schilddrüse, entweder durch Operation (subtotal oder nearly total?) oder durch Radiojodtherapie. An einem Krankengut von 99 Patienten soll retrospektiv überprüft werden, welches Verfahren zur Therapie der Schilddrüse (Radiojodtherapie oder Strumaresektion) die Regression der e. O. günstiger beeinflusst. Des Weiteren soll die Wirksamkeit der anschließenden Retrobulbärbestrahlung überprüft und verglichen werden mit einer alleinigen oralen Kortikosteroid-Immunsuppression als auch mit einer Kombination von Retrobulbärbestrahlung und oralen Kortikosteroidtherapie.

Ziel der Arbeit ist es zu zeigen, welche therapeutischen Strategien für eine schnelle Beendigung der Floridität der endokrinen Orbitopathie wichtig sind und zu welchem Zeitpunkt die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen indiziert sind.

### 3. Material und Methode

#### 3.1. Material

##### 3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientengutes

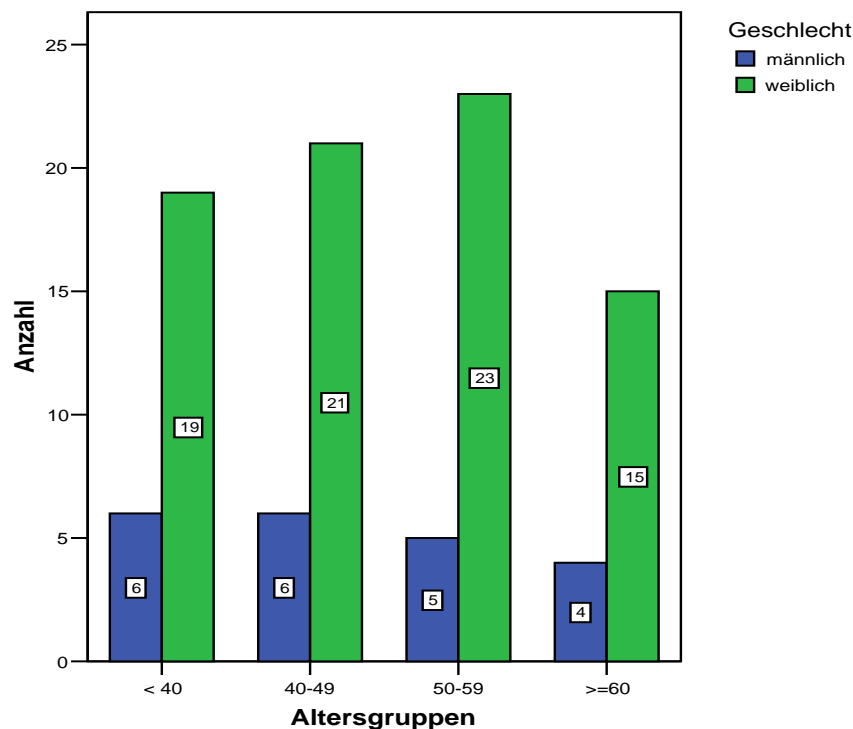


Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Krankengutes

Von den insgesamt 99 Patienten mit beginnender e.O. entwickelten 87 Patienten eine ausgeprägte e.O. 12 Patienten konnten erfolgreich thyreostatisch behandelt werden und bildeten die Kontrollgruppe. Bei den 99 Patienten handelte es sich um 21 Männer (mittleres Alter 47,6 Jahre, jüngster Patient 16 Jahre, ältester Patient 70 Jahre) und 78 Frauen (mittleres Alter: 49,1 Jahre, jüngste Patientin 14 Jahre, älteste Patientin 76 Jahre), das Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich verhält sich wie 1:4-5 und entspricht den Angaben der Literatur. Diese weist aus, dass ca. 85 % der Fälle mit ausgeprägter e. O. Frauen betrifft und nur ca. 15 % der Männer an ausgeprägter e. O. erkranken [40]. Bei den 99 Patienten dieser Studie wurden Alter und anamnestische Daten ausgewertet. Auf Grund der Datenlage konnten nur 96 Patienten berücksichtigt werden (Begründung für die Differenz siehe Seite 29 unter 3.2.1.6.).

Die Retrospektivanalyse erstreckte sich über den Zeitraum von 1988 bis 2005.

Von den 87 Patienten mit ausgeprägter e. O. hatten 16 Patienten zusätzlich ein prätibiales Myxödem, bei 7 Patienten lag gleichzeitig ein Diabetes mellitus Typ II (3 Patienten) und Typ 1 (4 Patienten) vor.

### 3.1.2. Nikotinabusus

In unserem Gesamtpatientengut von 99 Patienten konnte die Raucheranamnese retrospektiv leider nur von 75 Patienten erfragt werden. Davon fanden sich 59 Patienten (78,7%), die seit dem frühen Erwachsenenalter längere Zeit geraucht haben und auch zum Zeitpunkt der Erkrankung nikotinabhängig waren. Eine weitere Quantifizierung nach Zigarettenanzahl war ebenfalls nicht mehr exakt möglich.

### 3. 1.3. Mittlere Floriditätsdauer der endokrinen Orbitopathie

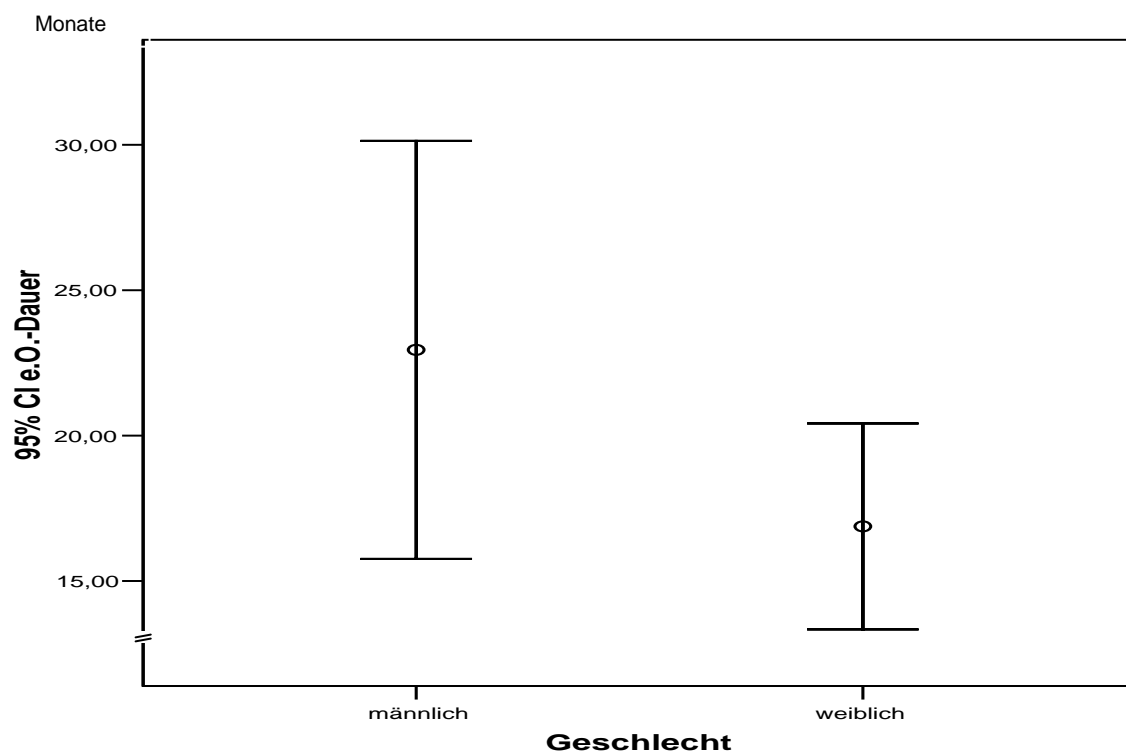


Abb.3: mittlere Floriditätsdauer der e.O. vom Behandlungsbeginn bis zur Remission nach Geschlecht differenziert (Gesamtpatientengut)

Die Floridität der e. O. betrug im Mittel bei Männern 23 Monate und bei Frauen 17 Monate und war somit bei Männern deutlich länger. In allen Fällen handelte es sich um Patienten mit ausgeprägter e. O. bei Autoimmunthyreopathie. Dabei lag bei 95 Patienten eine Autoimmunthyreopathie Typ Basedow und bei 1 Patienten eine Hashimoto-Thyreoiditis vor. Die Anamnesedauer der Patienten hinsichtlich des Beginns einer ausgeprägten e. O. und der Realisierung der Schilddrüsenthherapie wies

eine erhebliche Schwankungsbreite auf. Nachdem bei den Patienten die im ersten Schritt durchgeführte Sanierung der SD durch Thyreostatika nicht zum Stillstand der e. O. führte, wurde anschließend die definitive Therapie, überwiegend als Einfachtherapie durchgeführt. Diese Patienten erhielten entweder eine Radiojodtherapie (Zieldosis 200 Gy) unter low dose oralem Prednisolonschutz (4 bis 6 Wochen in absteigender Dosierung) oder es erfolgte eine Schilddrüsenresektion bzw. Thyreoidektomie [4, 28]. Bei 12 Patienten mit beginnender e. O. war nach der ohne zeitliche Verzögerung durchgeführten definitiven Therapie eine Befundkonstanz bzw. eine Spontanremission der e. O. zu verzeichnen, so dass eine Retrobulbärbestrahlung nicht mehr indiziert war [111].

### **3.2. Methode**

#### **3.2.1. Untersuchungsverfahren**

##### **3.2.1.1. Internistische Untersuchungsverfahren**

Die Immunhyperthyreosen wurden durch ausführliche Anamnese (familiäre Belastung, Zeitpunkt der Erstmanifestation, Sozialsituation, Sexualfunktion, aktueller Medikation, Nikotinabusus, Stressfaktoren u. a.), einem primären Szintigramm und sonografisch untersucht [25]. Blutdruckkontrollen, Blutzuckerkontrollen, Kontrollen der Leberwerte u. a. wurden entsprechend vorliegender Begleiterkrankungen bzw. zusätzlicher Therapien (z. B. orale oder systemische Kortikosteroidtherapie) für jeden Patienten individuell vorgenommen. Zur Labordiagnostik gehörte die Bestimmung des Gesamt-Trijodthyronins (TT<sub>3</sub>) und Gesamt-Thyroxins (TT<sub>4</sub>) sowie der freien, nicht an Trägerproteine gebundene Hormone fT<sub>3</sub> und fT<sub>4</sub> mittels Radioimmunoassay (RIA), die zur Sicherung einer Hyperthyreose beitragen [21].

Normbereiche:

TT<sub>3</sub>: 1,0 - 3,0 nmol/l

TT<sub>4</sub>: 40 - 140 nmol/l

fT<sub>3</sub>: 2,5 - 10,0 pmol/l

fT<sub>4</sub>: 10,0 - 25,0 pmol/l

Die Bestimmung des TSH erfolgte ebenfalls mittels RIA (Normwert: 0,3 – 4,0 mU/l). Bei dem TRH-Test wird der TSH-Wert vor und 30 Minuten nach nasaler Applikation von 400 µg TRH zur

Beurteilung der Intaktheit des hypophysär-thyreoidalen Regelkreises in Einzelfällen bestimmt. Ein normaler, sogenannter positiver Test, liegt bei einem TSH-Anstieg um 2,5 – 25 mU/l vor. Ein Anstieg über 25 mU/l bestätigt einen Hormonmangel. Ein Ausbleiben des Anstieges, so genannter negativer Test, bestätigt eine Hyperthyreose. Folgende Autoimmunparameter wurden während des Verlaufes der Erkrankung bei den Patienten bestimmt:

**TRAK:** Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper (in der Regel TSH-Rezeptor-Autoantikörper genannt). Es handelt sich um vom Körper gegen den TSH-Rezeptor gebildete Autoantikörper, welche sich auf der Epithelzelle der Thyreozyten befinden. Nach Bindung an den TSH-Rezeptor des Thyreozyten regen sie die Schilddrüsenhormonsynthese an. Erhöhte Serumkonzentrationen führen zur Entwicklung einer Struma und/oder zur Schilddrüsenüberfunktion. Mit der TRAK-RIA werden sowohl stimulierende als auch blockierende Antikörper nachgewiesen. Eine Trennung beider ist mit diesem Test nicht möglich. Normalwert: < 5 U/l

**Anti-TPO:** Antikörper gegen das thyreoidale Enzym Peroxidase, die die Jodsynthese katalysiert. Frühere Bezeichnung „MAK“ für im Thyreozyten vorhandene mikrosomale Antikörper.

**Anti-Tg:** Antikörper gegen Thyreoglobulin, in dem die Schilddrüsenhormonsynthese innerhalb der Schilddrüsenzelle stattfindet.

Anti-TPO und Anti Tg- Serumspiegel lassen das Vorliegen eines intrathyreoidalen Immunprozesses erkennen. Normalwerte: < 50 k U/l. Bei der Immunhyperthyreose sind vorzugsweise TRAK- und Anti-TPO- Werte, bei einer Immunthyreoiditis das Anti-Tg erhöht [23, 52, 54].

Ergänzend soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass vor Einführung quantitativer SD-Antikörperbestimmungen der sog. Fischtest zum Nachweis einer e. O. bei Morbus Basedow bzw. Wirksamkeit einer Therapie diente: stimulierendes Antikörper-Serum von e. O. verdächtigen Patienten wurden ins Coelom von Karauschen (*Carassius carassius*) injiziert. Bei Vorhandensein des sog. Exophthalmus- produzierenden Faktors (EPF) entwickelte sich nach Tagen eine Protrusio bulbi gemessen am Kornealscheitel beider Fischaugen im Stereomikroskop. Der Test diente auch zur Verlaufsuntersuchung: es erfolgte eine Rückbildung der Protrusio bei erfolgreicher Behandlung [11]. Die Theorie der exophthalmogenen Wirkung von hypophysären Extrakten und Seren von e.O.- Patienten im Tierexperiment hinsichtlich des Vorhandenseins eines hypophysären EPF war aber nicht haltbar, zumal diese postulierte Substanz nicht isoliert werden konnte [91].

### 3.2.1.2. Ophthalmologische Untersuchungsverfahren

Die Visusprüfung (Fern- und Nahvisus) und die ophthalmologische Befundung (Spaltlampenmikroskopie der vorderen, mittleren und hinteren Augenabschnitte) erfolgten an der ophthalmologischen Untersuchungseinheit (Nidek) und wurden gesondert dokumentiert. Der Augendruck wurde mit dem Handapplanationstonometer nach Perkins (Blickrichtungstonometrie) gemessen. (Normalwerte:  $< 21$  mm Hg). Gesichtsfelduntersuchungen wurden mit der automatischen Perimetrie (Allergan Humphrey-Perimeter) standardisiert durchgeführt.

Tests zur Farbensättigung erfolgten durch Farbpigmentproben nach Ishihara.

Die Tränensekretion wurde mit dem Schirmer I-Test bestimmt (Norm: nach 5 Minuten sind mehr als 15 mm angefeuchtet außerdem, wurde die Fluoreszein-Vitalfärbung angewendet und in meiner Patientenkartei notiert, ebenso die Lidspaltenweite (Durchführung: Zentimetermaß mit Millimeter-einteilung senkrecht an die Unterlidkante gehalten [16]. Bei einem durchschnittlichen vertikalen Hornhautdurchmesser von 11 mm und durchschnittlicher 2 mm (1 – 3 mm) Bedeckung der Kornea vom Oberlid ergibt sich eine normale Lidspaltenweite (LSW) von circa 9 mm. Zur Verlaufsbeobachtung wurden weiterhin die Oberlidretraktion (Dalrymple-Zeichen), die Oberlidbewegung bei Abblick (Graefe-Zeichen), die Unterlidretraktion, die Konvergenz und der Lidschluss herangezogen.

Der Exophthalmus wurde mit dem Exophthalmometer nach Hertel gemessen. Die Messungen wurden mit demselben Gerät unter gleichen Bedingungen (gleiche Basis für den jeweiligen Patienten) durchgeführt [41, 53,]. Dabei handelt es sich um die Messung der sagittalen Entfernung zwischen dem Hornhautscheitel und dem tiefsten Punkt des temporalen Orbitarandes. Dieses, am häufigsten verwendete Instrument, mit dem beide Augen gleichzeitig gemessen werden, wurde 1905 von Hertel beschrieben. Hierbei gehen auch die Besonderheiten der Orbitaränder in das Messergebnis ein. Die Messung mit dem Exophthalmometer nach Hertel als ein wichtiger Parameter wird zur Verlaufskontrolle der e. O. von Internisten und Augenärzten verwendet. In der Regel liegen keine Ausgangswerte der Exophthalmometrie vor. Es ist schwierig, Normwerte der Hertelmessung festzulegen, da u. a. ethnische und genetische Faktoren eine Rolle spielen. Als (relative) Norm werden Werte  $\geq 20$  mm angegeben, normal ist ebenfalls eine Seitendifferenz bis zu 2 mm. Die Messgenauigkeit beträgt 1,5 – 2 mm [16]. Jedoch können zum Beispiel bei einer gesunden Person mit tiefliegenden Orbitakanten durchaus Werte über 23 mm gemessen werden. Andererseits kann ein

Messwert von nur 16 mm bereits pathologisch sein. Es gibt eine Abhängigkeit vom Alter (Tieferliegen des Greisenauges durch Schrumpfung des retrobulbären Fettgewebekörpers) und Rasse (tiefliegende bzw. hochliegende Orbitakanten). Beurteilbar für den Therapieerfolg ist nur die Abweichung (Zu- bzw. Abnahme) vom Ausgangswert zu Behandlungsbeginn.

Bei Auftreten von Motilitätsstörungen und Diplopie wurden diese auf dem Dokumentationsbogen ebenfalls qualitativ erfasst und gesondert (von der bei mir in der Praxis angestellten Orthoptistin) dokumentiert. Obligate Untersuchungen waren Abdecktest, Führungsbewegungen der Augen, stereoskopische Tests nach Lang 1 und 2 sowie der Titmustest. Zur Verlaufskontrolle bei Doppelbildern erfolgte ein Abgleich mit der horizontalen bzw. vertikalen Prismenleiste und Schielwinkelmessungen am Maddoxkreuz. Fakultative Untersuchungen (z.B. Hess-Schirm), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, wurden nach Überweisung an Kollegen veranlaßt [41, 55,].

Ultraschalluntersuchungen der Augenmuskeln (A- und B-Bild) wurden in der Ultraschallabteilung der Augenklinik im Klinikum Berlin-Buch mit dem Ultrascan Digital B (Firma Alcon) durchgeführt. Es erfolgte eine quantitative Bestimmung der Muskeldicke der vier geraden Augenmuskeln zur Verlaufskontrolle der e. O. des jeweiligen Patienten [53, 120].

Erforderliche Augenmuskeloperationen wurden frühestens ein Jahr nach der definitiven Therapie bzw. nach orthoptischer Befundstabilität über 6 Monate (überwiegend) im Klinikum Berlin-Buch durchgeführt. Bei Verdacht auf eine beginnende Kompression des Nervus opticus wurde nach Visus- und Gesichtsfeldkontrolle der swinging-flashlight-Test durchgeführt und ein Orbita-CT und/oder Orbita-MRT-Untersuchung veranlasst. Diese Untersuchungen erfolgten auch zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Erkrankungen der Orbita [119].

Zum besseren Vergleich der aktuellen Ausprägung der e. O. dienten vom Patienten mitgebrachte Fotografien aus der Zeit vor Erkrankungsbeginn. Entzündungszeichen wurden gezielt erfragt und dokumentiert: Epiphora, Photophobie, Chemosis, Retro- und Parabolbärdruck und Fremdkörpergefühl. Die bei allen Patienten zu verzeichnende mehr oder weniger ausgeprägte Sicca-Symptomatik, getestet mit dem Schirmer I-Test, der Fluoreszein-Vitalfärbung und (in einigen Fällen) der Tränenfilmauflöszeit (diese wurde gesondert notiert), wird in folgende Stadien eingeteilt und wegen der großen Bedeutung für die Patienten an dieser Stelle aufgezeigt [41]:

Stadien des Trockenen Auges von 1 (mild) bis Stadium 3 (schwer) und lokale medikamentöse Therapieempfehlung [14].

### **Stadien**

#### **Stadium I (mild)**

reduzierter Tränenmeniskus  
sehr vereinzelte Epithelaufbrüche bei  
blandem Trockenen Auge  
LIPCOF\* ( Grad 1) diskret  
Tränenaufrißzeit > 15 s  
Schirmer-Test >10 mm/5 min

#### **Stadium IIa (leicht)**

reduzierter Tränenmeniskus  
mehrere Epithelaufbrüche  
LIPCOF (Grad 1, Einzelfalte)  
Rötung im Lidspaltenbereich  
Tränenaufrißzeit >10 – 15 s  
Schirmer-Test: < 10 mm/5 min

#### **Stadium IIb (mittelschwer)**

reduzierter, unregelmäßiger Tränenmeniskus  
ausgeprägte Epithelschädigung  
Rötung im Lidspaltenbereich und unterem Fornix  
„Schaumbildung“  
LIPCOF (Grad 2, mehrfältig, deutlich)  
(Fluoreszein bleibt in unterer Umschlagfalte  
hängen)  
Tränenaufrißzeit 5 – 10 s  
Schirmer-Test: > 5 mm/5 min

#### **Stadium III (schwer)**

reduzierter, unregelmäßiger Tränenmeniskus  
ausgeprägte Epithelerosion  
ausgeprägte Bindehautrötung, verstärkt inter-  
palpebral  
„Schaumbildung“  
LIPCOF ( Grad 3 – 4, mehrfältig, höher als  
Tränenmeniskus), Fluoreszein bleibt auf  
Bulbus- und Fornixbindehaut hängen  
Tränenaufrißzeit < 5 s  
Schirmer-Test: < 5 mm/5 min

### **Substitutionstherapie**

niedrigvisköse Augentropfen (PVP\*, PVA\*)  
konserviert; Tropffrequenz < 4 x tgl.

niedrigvisköse Augentropfen (PVP, PVA)  
bei Tropffrequenz > 4 x tgl.  
unkonserviert  
niedrigvisköse Zellulosederivate

höhervisköse Zellulosederivate,  
bei Tropffrequenz > 4 x tgl.  
unkonserviert  
Hydrogele ( Carbomer)  
bei Tropffrequenz < 4x tgl.  
konserviert

Hydrogele (Carbomer)  
unkonserviert  
bei stark reduziertem Schirmer-Test:  
Hydrogele in Kombination mit  
unkonservierten PVP, PVA

\*LIPCOF: lidkantenparallele konjunktivale Falten

\*PVP Polyvinylpyrrolidon

\*PVA Polyvinylalkohol



### 3.2.1.3. Therapieverfahren der Schilddrüse

Nachdem bei den Patienten (mit Ausnahme des Hashimoto- Patienten) die im ersten Schritt durchgeführte Sanierung der SD durch Thyreostatika (überwiegend mit Thiamazol) nicht zum Stillstand der e. O. führte, wurde anschließend die definitive Radiojodtherapie (RJ-Therapie), überwiegend als Einfachtherapie nach vorausgegangener radiojodkinetischer Dosimetrie (Zieldosis 200 Gy) oder eine subtotale bzw. nearly total-Resektion der Schilddrüse durchgeführt.

Bei Patienten mit erneuten Hyperthyreoserezidiven und Exazerbation bzw. Progredienz der e. O. erfolgte die Behandlung durch eine ergänzende Radiojodtherapie mit dem Ziel der Herbeiführung eines stabilen euthyreoten Stoffwechselzustandes. Die Patienten erhielten unter der Radiojodtherapie einen oralen low-dose Prednisolonschutz (über 4 bis 6 Wochen 30 bis 40 mg in absteigender Dosierung) [4, 26].

Bei 12 Patienten mit beginnender e. O. war nach der ohne zeitliche Verzögerung durchgeführten definitiven Therapie eine Befundkonstanz bzw. eine Spontanremission der e. O. zu verzeichnen, so dass eine Retrobulbärbestrahlung nicht mehr indiziert war.

Nach Eintritt eines euthyreoten Stoffwechselzustandes wurde bei 76 Patienten nach einer CT-gestützten Bestrahlungsplanung nach der in Kapitel 1.5. beschriebenen Bestrahlungstechnik eine Retrobulbärbestrahlung mit 6 bzw. 9 MV-Photonen in 10 Sitzungen zu je 2 Gy durchgeführt. 12 Patienten mit spontaner Rückbildung der e. O. bzw. nach erfolgter SD-Therapie dienten als Kontrollgruppe.

### 3.2.1.4. Dokumentation des Krankheitsverlaufes

Die Beobachtungszeit betrug 12 Monate nach SD-Therapie. Zur standardisierten Befunddokumentation wurden für jeden Patienten folgende Dokumentationsbögen angelegt:

### 3.2.1.4.1. Darstellung der Dokumentationsbögen

Datenbogen: 1 (Verlaufsdaten)

<b>Patientennummer:</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geschlecht:	1- männlich <input type="checkbox"/>	2-weiblich <input type="checkbox"/>	
Geburtsdatum:	<input type="text"/>		
Hyperthyreosebeginn: (Datum)	<input type="text"/>		
e. O.-Beginn (Datum)	<input type="text"/>		
e. O.-Dauer (in Monaten)	<input type="text"/>	Dauer bis 1. Therapie (in Monaten)	<input type="text"/>
Euthyreose-Zeitpunkt (Datum)	<input type="text"/>		
<b>Therapie</b>			
SD-Operation (Datum)	<input type="text"/>		
e. O. Verbesserung nach OP	<input type="checkbox"/> 1-ja	<input type="checkbox"/> 2-konstant	<input type="checkbox"/> 3-weitere Progression der e. O.
Radiojodtherapie (RJ-Th.) (Datum)	<input type="text"/> 1-ja	<input type="text"/> 2-konstant	<input type="text"/> 3-nein
e. O. Verbesserung nach RJ-Th.	<input type="text"/> 1-ja	<input type="text"/> 2-konstant	<input type="text"/> 3-nein
Radiatio: Retrobulbärbestrahlung (Datum)	<input type="text"/>		

Datenbogen: 2 (Verlaufsdaten)

Patientennummer:

	Vor 1. SD-Th	4 Wochen	12 Wochen	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre
Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bewertung Retrobulbärbestrahlg.*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SD-Therapie*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SDS*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prednisolon*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laborwerte						
TSH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TT4/ft4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TT3/ft3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TRAK	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Anti-TPO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Anti-Tg	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Conus-Syndrom* Orbitasonografie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RA M. inf.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
M. med.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
M. sup.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
M. lat.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LA M. inf.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
M. med.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
M. sup.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
M. lat.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

\*siehe Codierungsliste

Datenbogen: 3 (Verlaufsdaten)

Patientennummer:

--	--	--

Datum	Vor 1. SD-Th.	4 Wochen	12 Wochen	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre

Anamnese:

	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Epiphora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Photophobie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- FK-Gefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Entzündungszeichen:

- Rötung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Chemosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lidretraktion\*

- OL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- UL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*siehe Codierungsliste

## Datenbogen: 4 (Verlaufsdaten)

**Patientennummer:**

--	--	--

	Vor 1. SD-Th.	4 Wochen	12 Wochen	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre
Datum	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>
Periorbitale Schwellungen*	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
Protrusio*	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>
Hertel re.	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>
Hertel li.	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px;"></div>
Pseudoglaukom	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>
Diplopie *	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div>

\*siehe Codierungsliste

### 3.2.1.4.2. Erläuterungen zu den 4 Datenbögen

Auf dem 1. Datenbogen wurde neben Geschlecht und Geburtsdatum von allen Patienten der Zeitpunkt der Erstmanifestation der Hyperthyreose (mit Ausnahme des Hashimoto - Patienten) notiert. Bei 32 Patienten wurde bereits in der Vergangenheit eine SD-Überfunktion mit nur geringfügiger e. O. durch Thyreostatika zunächst erfolgreich behandelt. Diese Patienten waren nachfolgend oftmals jahrelang ohne Schilddrüsentherapie beschwerdefrei. Entscheidend in den Betrachtungen war der Zeitpunkt des Beginns der Autoimmunthyreopathie, der letztlich zu einer ausgeprägten e. O. führte.

In der Rubrik „e. O. Beginn“ wurde anamnestisch der Beginn der e. O. dokumentiert und mit Fotografien des Patienten vor dem Auftreten der Erkrankung verglichen. Mit „e. O.-Dauer“ wurde der Zeitraum bis zur Befundstabilisierung erfasst, d. h. bis keine weitere Progredienz der e. O. zu verzeichnen war. Nachfolgend ist die Dauer der e. O. bis zur Entscheidung und vollständigen

Durchführung der SD-Therapie (in Monaten) notiert. Anschließend sind der Zeitpunkt des Erreichens der Hypothyreose und nach SD- Substitutionstherapie der Zeitpunkt eines euthyreoten Stoffwechsels notiert. Die Therapie wurde nach Therapieverfahren, Strumaresektion bzw. Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie einschließlich der Anzahl ergänzender Radiojodtherapien unterteilt. Hinsichtlich des Verlaufes der e. O. (Stillstand, allmählicher Rückgang bzw. Verschlechterung) wurde nach 4 Wochen eine erste Befundung vorgenommen. Nach erfolgter definitiver SD-Therapie wurde nach Vorliegen einer Euthyreose die Retrobulbärbestrahlung in 2 x 5 bzw. 2 x 6 Fraktionen bis zu einer Gesamtherddosis von maximal 20 Gray durchgeführt und anschließend die Verlaufsdaten der Patienten zu folgenden Zeitpunkten bewertet:

- 4 – 8 Wochen vor der definitiven Therapie der Schilddrüse (Ausgangssituation)
- 4 Wochen nach der SD-Therapie
- 12 Wochen danach
- 6 Monate danach
- 1 Jahre danach
- 2 Jahre danach (Daten nur teilweise verwendet)

Folgende Daten wurden auf dem 2. Datenbogen zu den maximal 6 Zeitpunkten unter Benutzung einer Codierungsliste dargestellt:

Bewertung der Retrobulbärbestrahlung (keine Verbesserung, Stillstand der e.O. , Verbesserung)

SD-Therapie: thyreostatische Schilddrüsen Therapie

- 0 - keine thyreostatische Therapie
- 1 - thyreostatische Therapie

SDH: Schilddrüsenhormonsubstitution

- 0 - keine Substitution
- 1 - SD-Hormonsubstitution

Hyperthyreote bzw. hypothyreote Stoffwechselzustände (in einzelnen Fällen) wurden gesondert dokumentiert.

Die Kortikosteroidgabe wurde unterteilt:

- 0 - keine Gabe
- 1 - kurzzeitige Gabe (bis zu 2 Monaten als low dose Therapie)
- 2 - längerfristige Gabe (länger als 2 Monate)

Methylprednisoloninfusionen wurden gesondert notiert.

Diagnostische Messwerte: diese wurden in die Felder eingetragen

TSH

TT4 (ältere Fälle) oder fT4 (neuere Fälle)

TT3 (ältere Fälle) oder fT3 (neuere Fälle)

Anti-TPO-Werte

Anti-Tg-Werte

TRAK-Werte

Das Conus-Syndrom wurde wie folgt bewertet:

- 0    nein
- 1    drohend
- 2    vorhanden

Bei allen Patienten wurden zur individuellen Verlaufskontrolle 2 – 3 Orbitasonografien

(A- und B-Bild) mit folgenden Messungen des rechten und linken Auges durchgeführt und die Messwerte in die Felder eingetragen:

- Musc. rectus inferior
- Musc. rectus medialis
- Musc. rectus superior
- Musc. rectus lateralis

Mit dem 3. Dokumentationsbogen wurden folgende ophthalmologische Symptome erfaßt:

- |                   |    |      |
|-------------------|----|------|
| Epiphora          | ja | nein |
| Photophobie       | ja | nein |
| Fremdkörpergefühl | ja | nein |
| Rötung            | ja | nein |
| Chemosis          | ja | nein |

Eine Graduierung in 1- gering, 2- mäßig und 3 - ausgeprägt erfolgte bei Vorhandensein der Symptome durch entsprechenden Eintrag in die Felder.

Die Lidretraktion wird unterteilt in Ober-und Unterlidretraktion. Zur weiteren Differenzierung erfolgt folgende Bezifferung in die Felder:

- 0 -    nein
- 1 -    rechts
- 2 -    links
- 3 -    beidseits

Mit dem 4. Dokumentationsbogen wurden folgende e. O. Symptome bzw. Daten erfasst: periorbitale Schwellungen, die Ausprägtheit wird in die Felder eingetragen

- 1 -    gering
- 2 -    mäßig
- 3 -    ausgeprägt

Weiterhin wird das Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein der Protrusio bulbi dokumentiert: ja/nein

Die Hertelwerte (rechte und linke Seite) wurden in die Felder eingetragen. Es erfolgte eine Unterteilung in gering, mittel und ausgeprägt, die auf der nachfolgenden Codierungsliste dargestellt ist.

Anschließend wurde das Vorliegen eines Pseudoglaukoms (ja/nein) dokumentiert.

Zuletzt wurde das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von Doppelbildern aufgeführt. Seltenes Auftreten von Motilitätsstörungen (Diplopie bei Blickbewegungen aber nicht in primärer

Blickrichtung), häufige Diplopie und konstante Diplopie in Primärposition wurden gesondert erfasst.  
Bei ständiger Diplopie wurden Höhe der Prismen und deren Achsenlage gesondert dokumentiert.

#### 3.2.1.4.3. Darstellung der Codierungsliste zu den e. O.-Datenbögen

Datenbogen 1: Codierung ist auf dem Bogen

Datenbogen 2: Bewertung Radiatio : 0 - keine Verbesserung  
1 - Stillstand  
2 - gebessert

SD-Therapie 0 - keine  
1 - thyreostatisch

SD Hormon 0 - keine SD-Substitution  
1 - SD-Substitution

Prednisolon 0 - keine  
1 - kurzzeitig  
2 - längerfristig

Conussyndrom 0 - nicht vorhanden  
1 - drohend  
2 - vorhanden

Datenbogen 3 und 4:

Lidretraktion 0 - nein  
1 - rechts  
2 - links  
3 - bds.

Protrusio 0 - nein  
1 - ja

Die weitere Unterteilung erfolgte in:

1 - gering 19-23mm  
2 - mäßig 24-27mm  
3 - ausgeprägt >27mm

periorb. Schwellung 1 - gering  
2 - mäßig  
3 - ausgeprägt

Diplopie 1 - seltene Diplopie  
2 - mäßig (Diplopie bei Blickbewegungen)  
3 - ständige Diplopie (in Primärposition)



### 3.2.1.5. Bildung des Orbitopathie-Index (OI) entsprechend der nach Grußendorf modifizierten Klassifikation von Werner

Die durchgeführte Längsschnittkontrolle der e. O. erfolgte nach dem von Werner 1969 inaugurierten, von der ATA 1977 standardisierten und von Grußendorf et al. 1988 modifizierten Orbitopathie-Index (OI) [59, 60, 105, 116, 117].

Folgende 6 Kategorien in je 3 Schweregrade führen zur Bildung des OI nach Grußendorf:

Orbitopathie-Index (OI) / Score nach Grußendorf et al.

(6 Kategorien/Stadien; 3 Schweregrade/Stufen; modifiziert nach Grußendorf et al. 1988, 1989) [102].

ATA- Kategorie / ATA-Stadium	Grad / Stufe 1 (leicht/angedeutet)	A	Grad / Stufe 2 (mäßig/deutlich)	B	Grad / Stufe 3 (ausgeprägt/schwer)	C
Kategorie I:						
0 = Ocular symptoms (Anamnese)	leichtes Augen- tränen und brennen Lichtempfindlichkeit Fremdkörpergefühl	1	mäßiges Augen- tränen und -brennen Lichtempfindlichkeit Fremdkörpergefühl	2	starkes Augen- tränen und- brennen Lichtempfindlichkeit Fremdkörpergefühl	3
Kategorie II:						
S = Soft tissue (Bindegewebs- Lidreaktion)	leichte Symptome: leichte Rötung, Chemosis, periorbitales Ödem	1	mäßige Symptome: mäßige Rötung, Chemosis, periorbitales Ödem	3	starke Symptome: starke Rötung, Chemosis, periorbitales Ödem	5
Kategorie III:						
P =Proptosis (Protrusio bulbi)	Protrusio bulbi / Exophthalmus > 19 - 23 mm	2	Protrusio bulbi / Exophthalmus 24 - 27 mm	4	Protrusio bulbi / Exophthalmus > 27 mm	6
Kategorie IV:						
E = Eye muscle Impairment (Doppelbilder)	selten Diplopie, nicht in der primären Blickrichtung	2	häufige Diplopie, mäßige Beschränkung der Augenbewegung	5	starke u. konstante Diplopie u. musku- läre Fehlfunktion	8
Kategorie V:						
C = Corneal Involvement (Hornhautaffektion)	geringe „Stippung“ und geringe Symptome		mäßige „Stippung“, Ulzeration und mäßige Symptome		Trübung, Nekrose, Perforation der Kornea ausgeprägte Symptome	12
Kategorie VI:						
S=Sight Loss (Visusverlust)	geringer Visusverlust Visus: 2,0 – 0,3	3	mäßiger Visusverlust Visus: 0,3 – 0,1	8	starker Visusverlust Visus: < 0,1	20

Die Summe aller Punkte der einzelnen Symptomkategorien beträgt maximal 54 Punkte.

### 3.2.1.6. Kritische Anmerkungen

Wenn einige klinische, sowohl internistische als auch ophthalmologische und paraklinische Befunde nicht vorhanden waren, wurden diese in der statistischen Auswertung auf „nicht vorhanden“ gesetzt. Ebenfalls war die korrekte Einhaltung der Kontrollzeiträume nach der Retrobulbärbestrahlung (4 Wochen, 6 Wochen, 12 Wochen, 6 Monate, 1 Jahr) aus objektiven Gründen (Banalerkrankung der Patienten, Terminversäumnis u. a.) nicht immer möglich. Von 99 Patienten wurden auf Grund der Datenlage nur 96 Patienten in die Auswertung einbezogen.

### 3.2.1.7. Bemerkungen zur statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung des Untersuchungsmaterials erfolgte durch die Abteilung Biometrie des HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Die Patientendaten (Untersuchungsdaten) wurden EDV-gerecht verschlüsselt, erfasst und an einem PC mit dem Programm SPSS Version 19.0 bearbeitet und ausgewertet. Zur Beschreibung der Verteilung von quantitativen Merkmalen wurden statistische Messzahlen berechnet:

Der arithmetische Mittelwert, der Median und die Quartile, die Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert zur Charakterisierung der Streuung, Konfidenzintervalle für die Mittelwerte. Für die qualitativen Merkmale wurde die Häufigkeit der Werte in Histogrammen dargestellt. Die qualitativen Merkmale wurden mit der Kontingenztafelmethode und dem parameterfreien  $\chi^2$ -Test ausgewertet. Die Nullhypothese  $H_0$  geht von der Gleichverteilung der Merkmale in den einzelnen Gruppen aus. Bei der Überschreitung des Tafelwertes durch den errechneten  $\chi^2$ -Wert muss die Nullhypothese abgelehnt werden, es bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen. Zum Vergleich der Mittelwerte von Messwerten für einzelne Gruppen wurde zunächst mit dem F-Test geprüft, ob die Varianzen gleich sind. War dies der Fall, so wurden Mittelwertsvergleiche mit dem t-Test nach Student durchgeführt. Bei Inhomogenität der Varianzen wurden Mittelwerte mit dem t-Test nach Welch verglichen. Beide Tests setzen die Normalverteilung der Messwerte voraus, die ggf. überprüft werden muss. Die Nullhypothese bedeutet in beiden Fällen die Gleichheit der Mittelwerte. Bei Überschreitung des Grenzwertes durch die Prüfgröße wird die Nullhypothese abgelehnt, es bestehen signifikante Unterschiede.

Bei prä-post-Vergleichen (oder bei anderen paarweise angeordneten Messwerten) wird der t-Test für verbundene Stichproben (auch paarweise t-Test) angewandt. Dabei wird für die Differenz der paarweisen Messwerte Unabhängigkeit und Normverteilung vorausgesetzt. Die Voraussetzungen sind

vor Anwendung der Tests zu überprüfen. Die Nullhypothese besagt, dass der Mittelwert der Differenz gleich Null ist. Je nach sachlichem Hintergrund wird diese Hypothese ein- oder zweiseitig geprüft. Die grafische Darstellung von Gruppenvergleichen erfolgte mit Fehlerbalken, wobei die Balken die 95 % Konfidenzintervalle des Mittelwertes ausdrücken. Wenn sich die Fehlerbalken überlappen, so bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Für alle Berechnungen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit Alpha mit 5 % festgelegt [96].

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach Therapieverfahren

#### 4.1.1. Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach Therapieverfahren der Schilddrüse

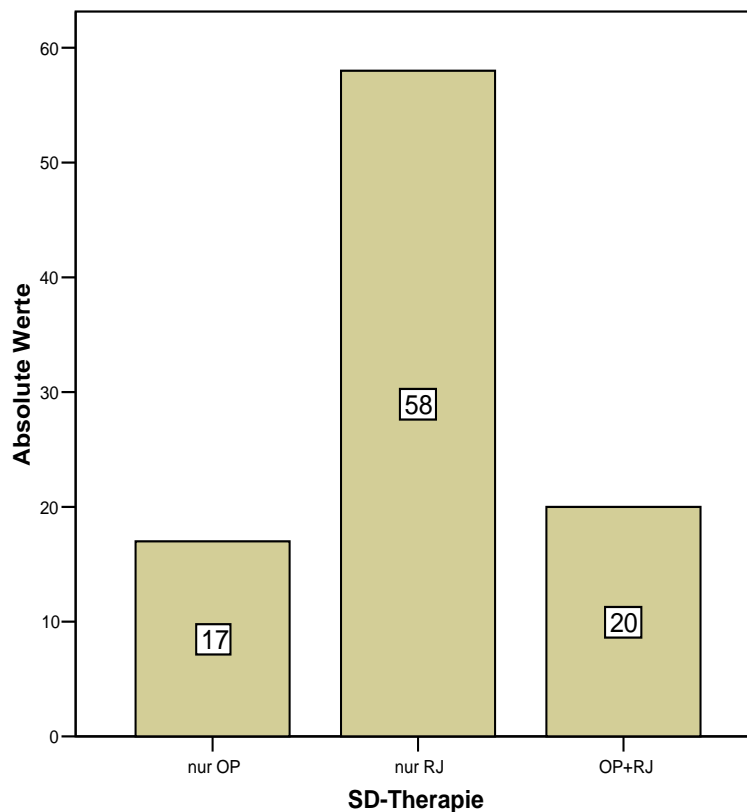


Abb.4:Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach Therapieverfahren der Schilddrüse

Nach primär thyreostatischer Behandlung wurden bei 37 Patienten eine operative SD-Entfernung durchgeführt, bei 20 Patienten eine subtotale Strumaresektion, bei 17 Patienten eine nearly total-Strumaresektion. Die 20 subtotal operierten Patienten wiesen nachfolgend alle ein Hyperthyreoserezidiv auf, es erfolgte eine ergänzende Radiojodtherapie. Bei 58 Patienten erfolgte

primär eine Radiojodtherapie. 16 Patienten erhielten eine ergänzende RJ-Therapie. Bei einem Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie, der nachfolgend retrobulbär bestrahlt wurde, war eine Hashimoto-Thyreoiditis zu verzeichnen. Bei drei Patienten erfolgte eine dritte RJ- Therapie.

#### 4.1.2. Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach der nachfolgenden Therapie der e. O.

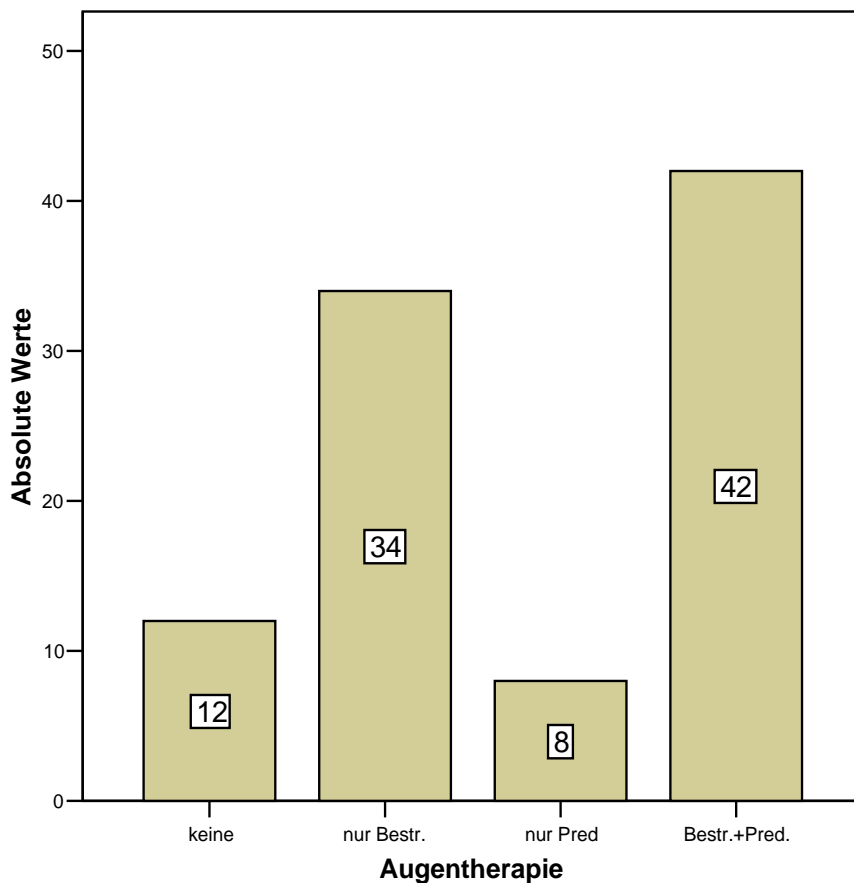


Abb. 5: Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach der nachfolgenden Therapie der Orbitopathie

Bei 58 Patienten wurde die Radiojodtherapie unter low dose Prednisolonschutz (4 Wochen in absteigender Dosierung) durchgeführt [4]. Nach Eintritt einer Euthyreose wurde bei 8 Patienten länger als 2 Monate nur orales Prednisolon verabreicht. Bei 34 Patienten erfolgte eine alleinige Retrobulbärbestrahlung. 42 Patienten erhielten eine Retrobulbärbestrahlung und längerfristig orales Prednisolon.

Bei 12 Patienten mit beginnender e. O. war nach der durchgeführten definitiven Therapie eine Befundkonstanz bzw. eine Spontanremission der e.O. zu verzeichnen, so dass eine Retrobulbärbestrahlung nicht mehr indiziert war (Kontrollgruppe).

Im Gesamtpatientengut wiesen 87% der Patienten ein mehr oder weniger ausgeprägtes Trockenes

Auge oder ein „nasses“ Trockenes Auge oder ein sekundär „rotes, entzündetes“ Trockenes Auge auf, diagnostiziert mit dem Schirmer I-Test, der Fluoreszein-Vitalfärbung und (bei 5 Patienten) mit der Tränenfilmaufrißzeit. Da die Einhaltung exakter standardisierter Bedingungen z.B. eine mittlere Beleuchtung, der Blick geradeaus und gering nach oben gerichtet was bei Patienten mit Fibrosen des Musculus rectus inferior nicht immer möglich ist und die Verwendung von verschiedenen Filterpapierstreifen wird auf weitere quantifizierende Darstellungen an dieser Stelle verzichtet [38].

## 4.2. Rückbildung des Orbitopathie-Index

### 4.2.1. Darstellung der Rückbildung des Orbitopathie-Index in Abhängigkeit vom Verfahren der Schilddrüsenbehandlung

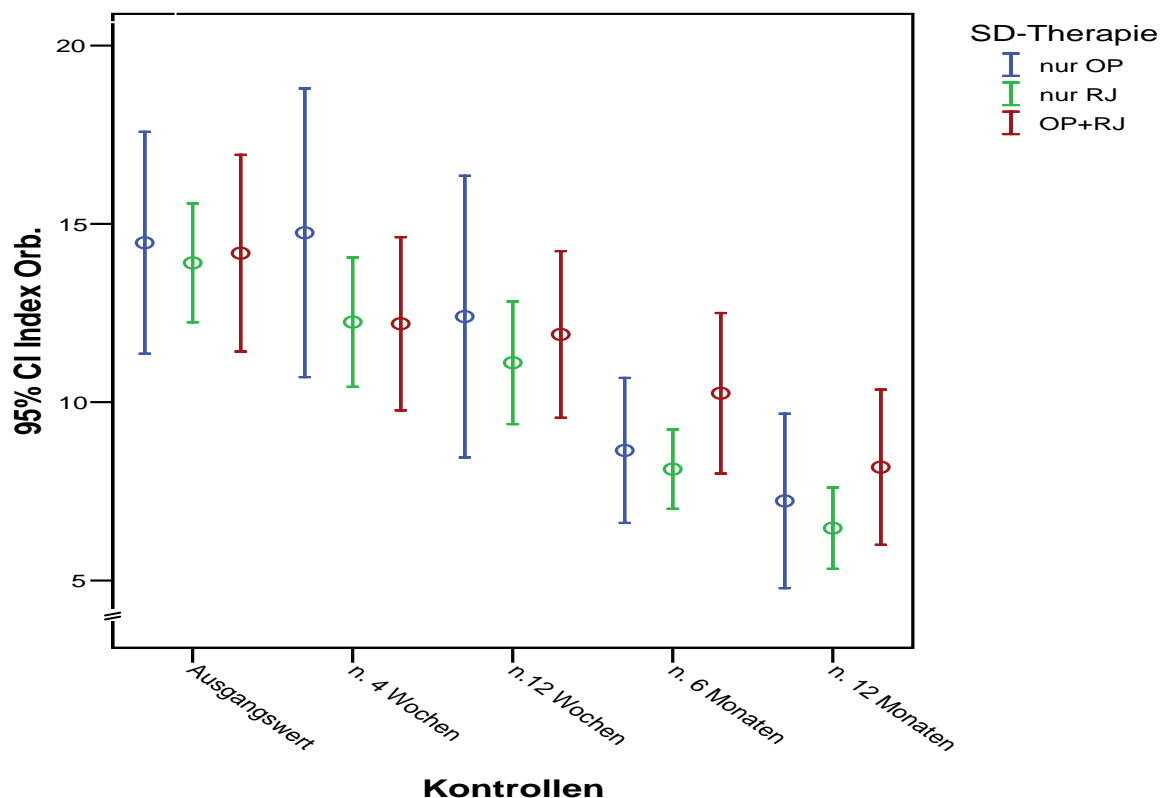


Abb. 6: Darstellung der Rückbildung des Orbitopathie-Index (OI) in Abhängigkeit vom Verfahren der Schilddrüsenbehandlung

Bei beiden Therapieverfahren sank der OI kontinuierlich innerhalb von 12 Monaten ab. Zwischen Operation und Radiojodtherapie waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Bei der Kombination von subtotaler Strumaresektion und der Notwendigkeit einer ergänzenden RJ-Therapie ist die Abnahme des OI deutlich verzögert als Folge der inadäquaten Gewebsreduktion (zu viel belassenes Restgewebe).

#### 4.2.2. Darstellung der Rückbildung des Orbitopathie-Index in Abhängigkeit vom nachfolgenden ophthalmologischen Behandlungsverfahren (Augentherapie)

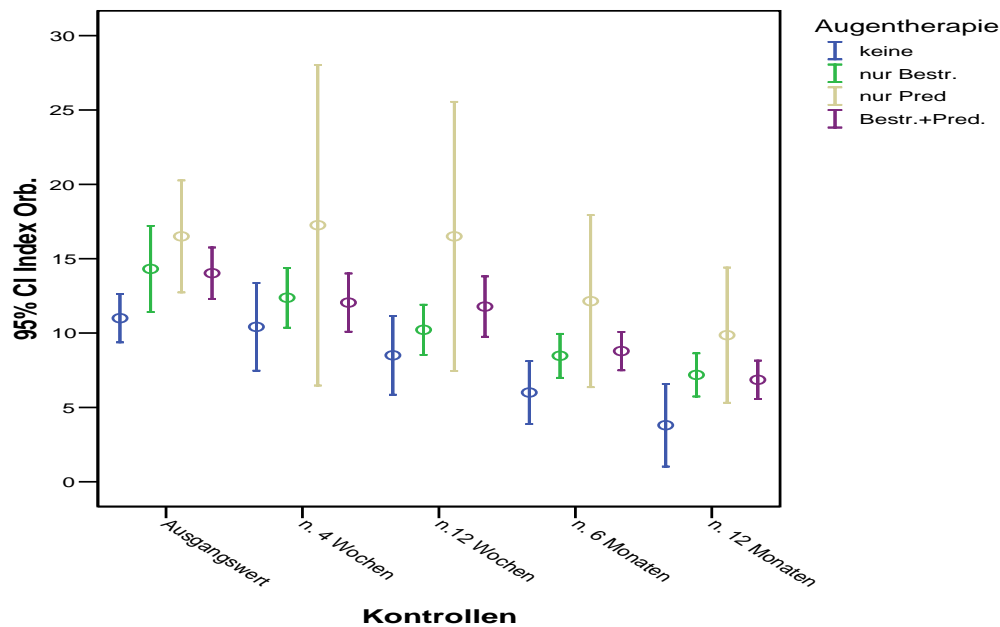


Abb. 7: Darstellung der Rückbildung des OI in Abhängigkeit vom nachfolgenden ophthalmologischen Behandlungsverfahren

Hier wird der allmähliche Rückgang des OI innerhalb von 12 Monaten dargestellt.

Die alleinige Behandlung mit oralem Prednisolon (länger als 2 Monate gegeben) bewirkte den geringfügigsten Rückgang des OI in der Gruppe von 8 Patienten. Hingegen findet sich ein deckungsgleich positiver Abfall bei den 42 Patienten mit Orbitabestrahlung und länger als 2 Monate verabreichtem oralem Prednisolon und den 34 Patienten die nur retrobulbär bestrahlt wurden.

Zum Vergleich diente die spontane Rückbildung des OI bei 12 Patienten mit bledem Verlauf der e.O. ohne Notwendigkeit der Durchführung einer Retrobulbärbe-strahlung.

### 4.3. Verlauf der Protrusio bulbi

#### 4.3.1. Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach der Schilddrüsen Therapie

(Profil der Hertelwerte in mm) rechtes Auge: linke Abb., linkes Auge rechte Abb.

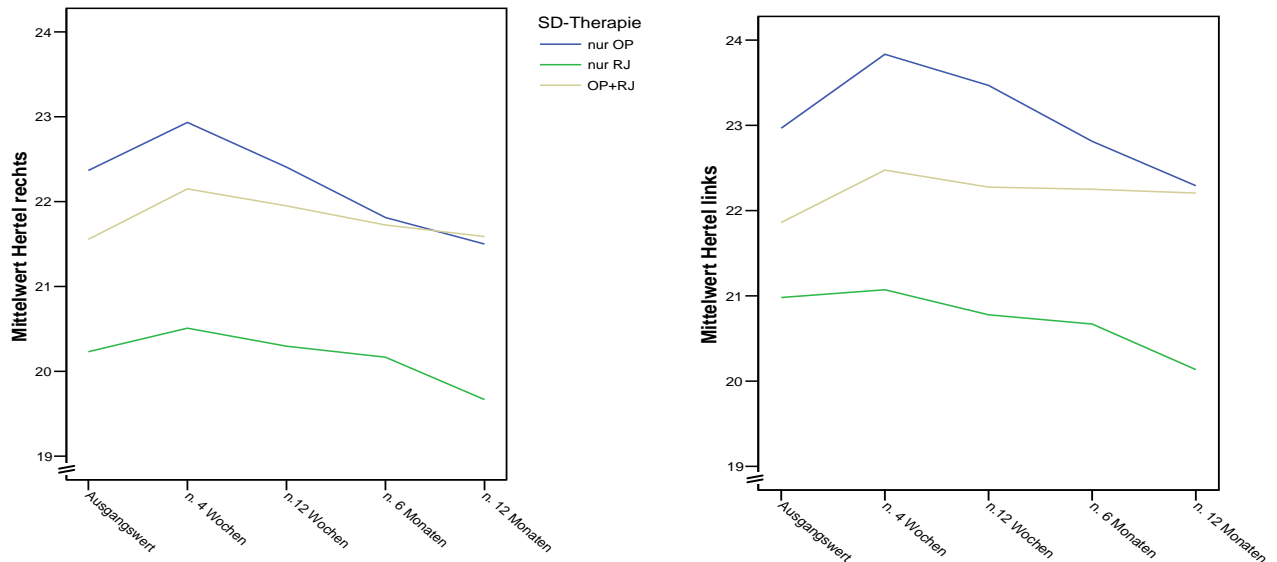


Abb.:8 Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach der Schilddrüsen Therapie (Profil der Hertelwerte)

rechtes Auge: linke Abb.,

linkes Auge rechte Abb.

In Abbildung 8 ist eine allmähliche Rückbildung der Protrusio des rechten und linken Auges (gemessen mit dem Exophthalmometers nach Hertel) nach der Schilddrüsen Therapie dargestellt. Ein geringfügiger Anstieg der Hertelwerte in den ersten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn ist Folge des noch nicht erreichten euthyreoten Stoffwechselzustandes, wobei zwischen Operation und Radiojodtherapie kein signifikanter Unterschied besteht.

#### 4.3.2. Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach ophthalmologischer Therapie

(Profil der Hertelwerte in mm) rechtes Auge: linke Abb., linkes Auge rechte Abb.

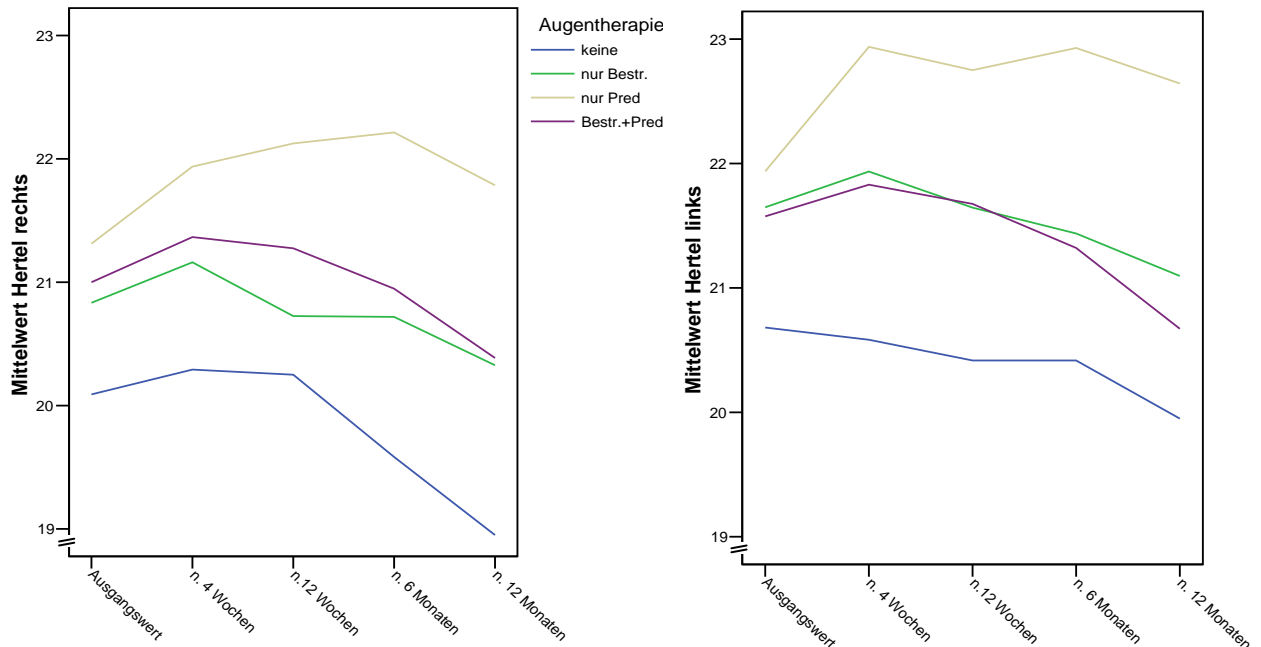


Abb. 9: Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach ophthalmologischer Therapie (Profil der Hertelwerte)

rechtes Auge: linke Abb.,

linkes Auge: rechte Abb.

In Abbildung 9 ist zu erkennen, dass im Verlauf der Protrusio bulbi des rechten und linken Auges keine Unterschiede zwischen alleiniger Retrobulbärbestrahlung und einer Kombinationstherapie aus länger als 2 Monate verabreichten oralen Kortikosteroiden und Retrobulbärbestrahlung bestanden. Eine alleinige länger als 2 Monate gegebene orale Kortikosteroidtherapie bewirkte keinen Rückgang der Protrusio bulbi und ist somit nicht ausreichend. Ein geringfügiger Anstieg der Hertelwerte in den ersten 4 Wochen ist Folge des noch nicht erreichten euthyreoten Stoffwechselzustandes.

Als Vergleichsgruppe dienten die 12 Patienten bei denen es zur Spontanremission kam.



#### 4.4. Darstellung des Verlaufes des Orbitopathie-Index nach erfolgter Schilddrüsentherapie und nachfolgender ophthalmologischer Therapie (Gesamtpatientengut)

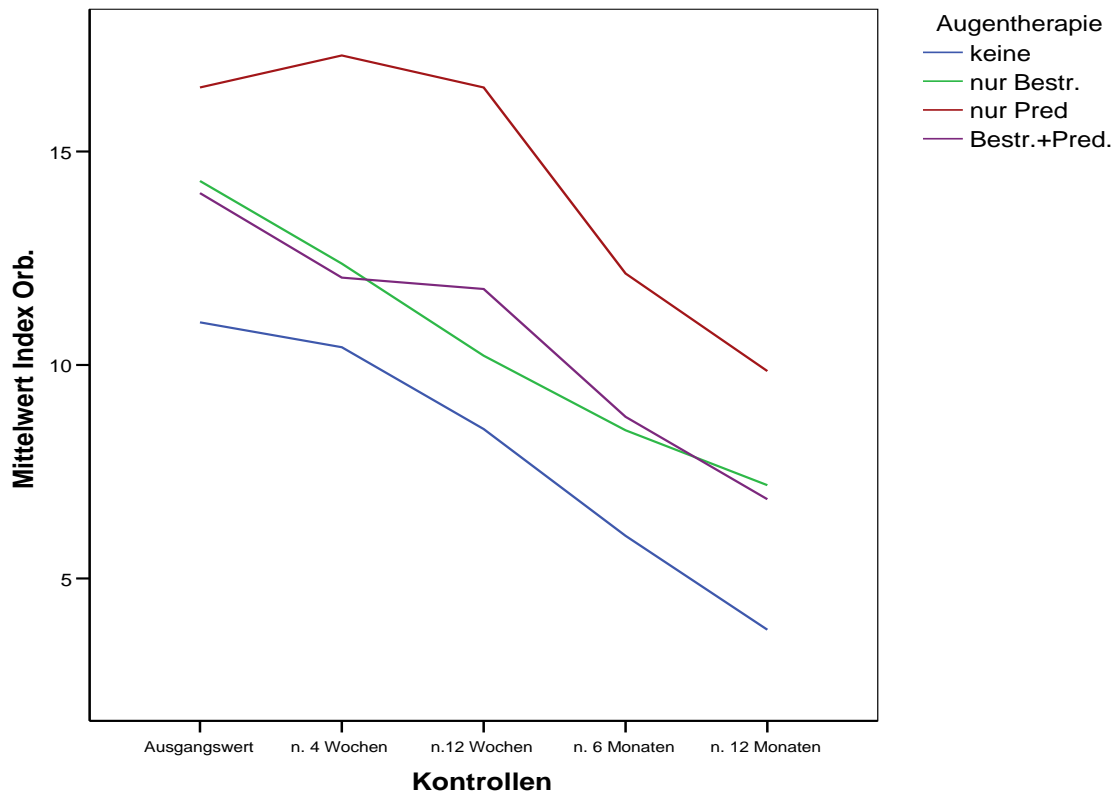


Abb. 10: Darstellung des Verlaufes des OI nach erfolgter Schilddrüsentherapie und nachfolgender ophthalmologischer Therapie (Gesamtpatientengut)

In Abbildung 10 ist ein deckungsgleich positiver Abfall des OI zwischen alleiniger Retrobulbärbestrahlung und einer Kombinationstherapie aus länger als 2 Monate verabreichten oralen Kortikosteroiden und einer Retrobulbärbestrahlung zu erkennen. Eine alleinige orale Kortikosteroidtherapie bewirkte den geringfügigsten Rückgang der Protrusio bulbi.

Als Vergleichsgruppe dienten die 12 Patienten, bei denen es zur Spontanremission kam. Bei diesen Patienten ist der OI Ausgangswert erwartungsgemäß am geringsten.

#### 4.5. Verlauf der Hertel-Profile in Abhängigkeit vom Schilddrüsenstoffwechselzustand: TSH normal, TSH erhöht

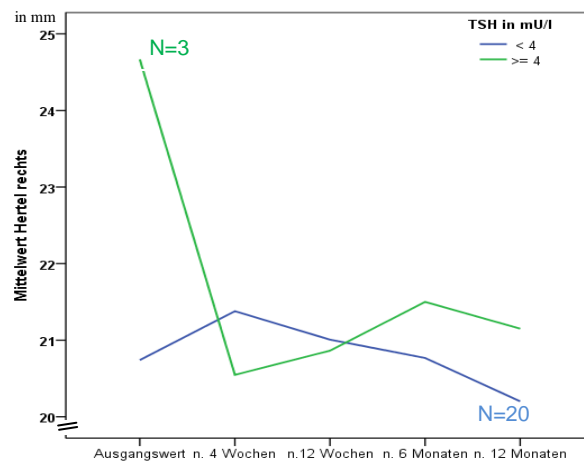


Abb. 11: Verlauf der Hertel-Profile in Abhängigkeit vom Schilddrüsenstoffwechselzustand

Bei erhöhtem basalen TSH ist nach einem Abfall ein geringfügiger Anstieg der Hertelwerte (RA) im Verlauf von 12 Monaten bei 3 Patienten erkennbar. Bei regelrechten TSH-Werten ist eine allmähliche Abnahme der Hertelwerte bei 20 Patienten zu verzeichnen. Da keine Signifikanz vorliegt und der Kurvenverlauf am linken Auge ähnlich ist, wird auf die Darstellung verzichtet.

#### 4.6. Veränderungen des Orbitopathie-Index in Korrelation zu den (im Normbereich liegenden) TSH-Werten (Gesamtpatientengut)

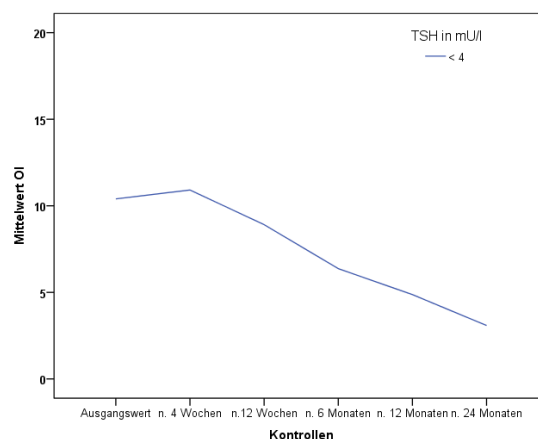


Abb. 12: Veränderungen des Orbitopathie-Index in Korrelation zu den (im Normbereich liegenden) TSH-Werten (Gesamtpatientengut)

Im Verlauf von 24 Monaten ist ein Abfall des OI erkennbar. Wenn die TSH-Werte im gesamten Therapiezeitraum im Normbereich gehalten werden, sinkt der OI kontinuierlich.

## 4.7. Verlauf der Autoimmunparameter im Gesamtpatientengut im Zeitraum von 24 Monaten

### 4.7.1. Verlauf der TRAK-Werte im Zeitraum von 24 Monaten

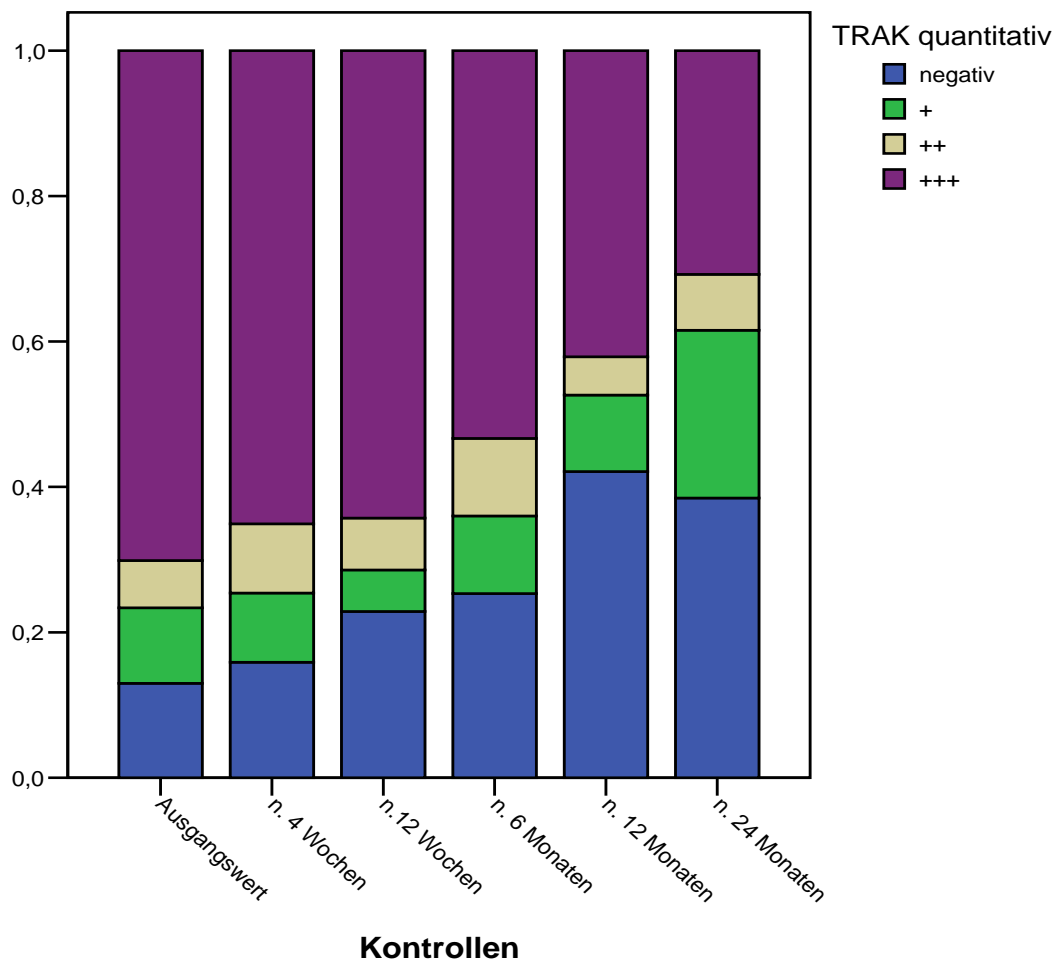


Abb. 13: Darstellung des Verlaufes der TRAK-Werte im Zeitraum von 24 Monaten

negativ: < 10 U/l, + : 10 - < 15 U/l, ++ : < 15 – 20 U/l, +++ : > 20 U/l

Abb.13 zeigt, dass die TRAK-Werte im Verlauf von 24 Monaten nach Beginn der Gesamtbehandlung signifikant rückläufig sind,  $p < 0,001$ . Wegen des im gesamten Verlauf bei Patienten mit Morbus Basedow zu kontrollierenden wichtigen Autoimmunparameters wurde die Darstellung über 24 Monate gewählt. Auch unter der erfolgreichen Gesamttherapie bleibt eine immunologische Aktivität des Schilddrüsenrestgewebes bestehen. Die Bezifferung 1,0 auf der Ordinate entspricht 100%.

#### 4.7.2. Verlauf der Anti-TPO-Werte im Zeitraum von 24 Monaten

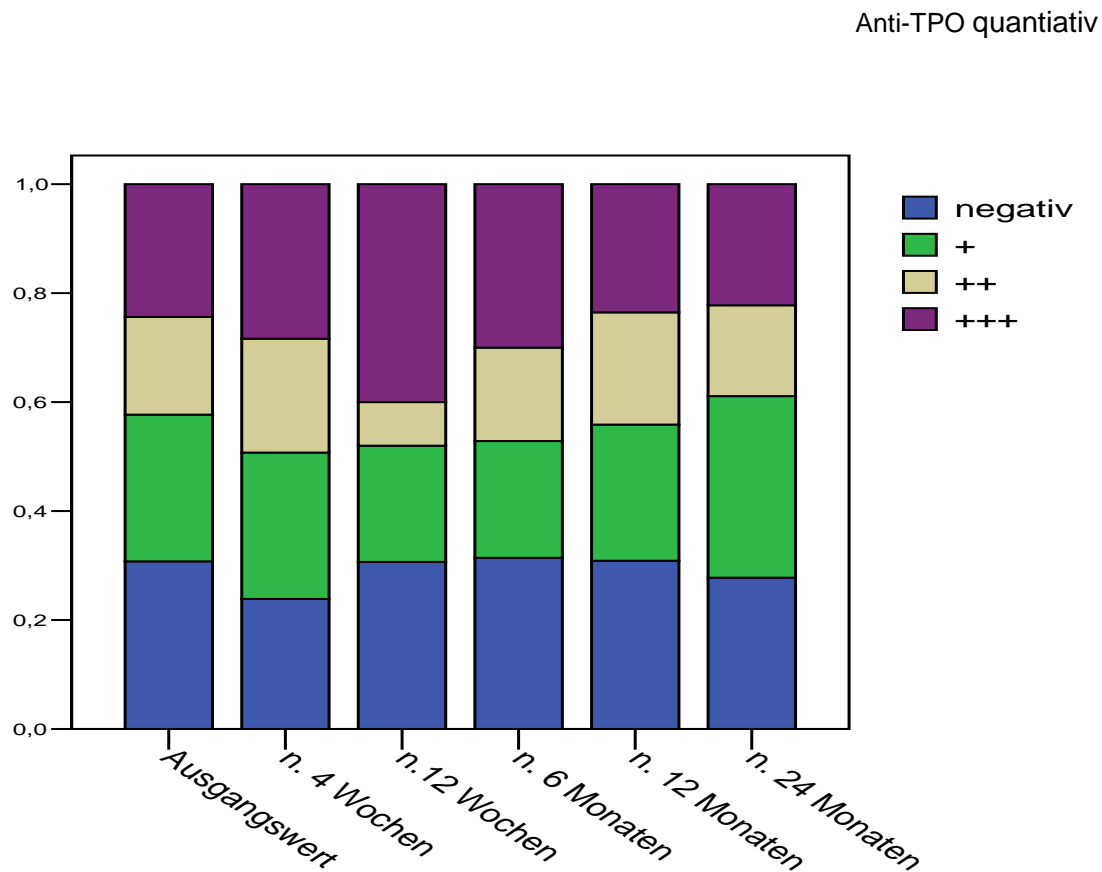


Abb. 14: Darstellung des Verlaufes der Anti-TPO -Werte im Zeitraum von 24 Monaten

negativ: < 100 kU/l, + : 100 - < 1000 kU/l, ++ : 1000 – 3000 kU/l, +++ : > 3000 kU/l

Abbildung 14 stellt dar, dass die Anti-TPO-Werte innerhalb von 24 Monaten nicht signifikant rückläufig sind. Auch bei dem Verlauf dieses Immunparameters ist 24 Monate posttherapeutisch eine Aktivität des Schilddrüsenrestgewebes zu verzeichnen. Die Bezifferung 1,0 auf der Ordinate entspricht 100%.

#### 4.7.3. Verlauf der Anti-Tg-Werte im Zeitraum von 24 Monaten

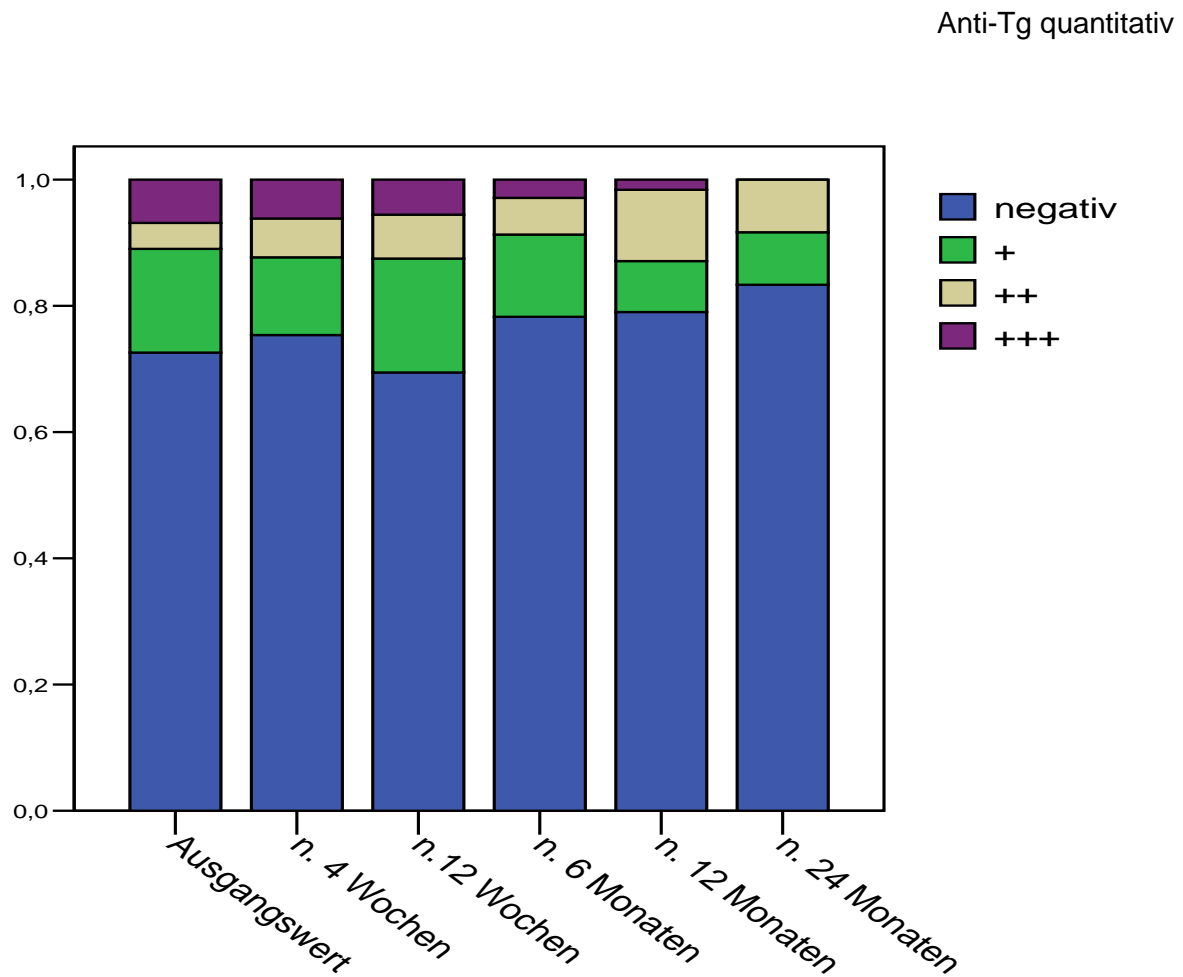


Abb. 15: Darstellung des Verlaufes der Anti-Tg- Werte im Zeitraum von 24 Monaten

negativ: < 200 kU/l, + : 200 - < 1000 kU/l, ++ : < 1000 – 2000 kU/l, +++ : > 2000 kU/l

Abbildung 15 zeigt, dass die Anti-Tg-Werte über einen Zeitraum von 24 Monaten betrachtet nicht signifikant rückläufig sind. Die Aussagekraft ist gering, da der Anteil der negativen Fälle über 70 % beträgt. Die Bezifferung 1,0 auf der Ordinate entspricht 100%.

#### 4.8. Verlauf der Autoimmunparameter bei Kortikosteroideinnahme unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroidtherapie innerhalb des Zeitraumes von 12 Monaten

##### 4.8.1. Verlauf der TRAK-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide

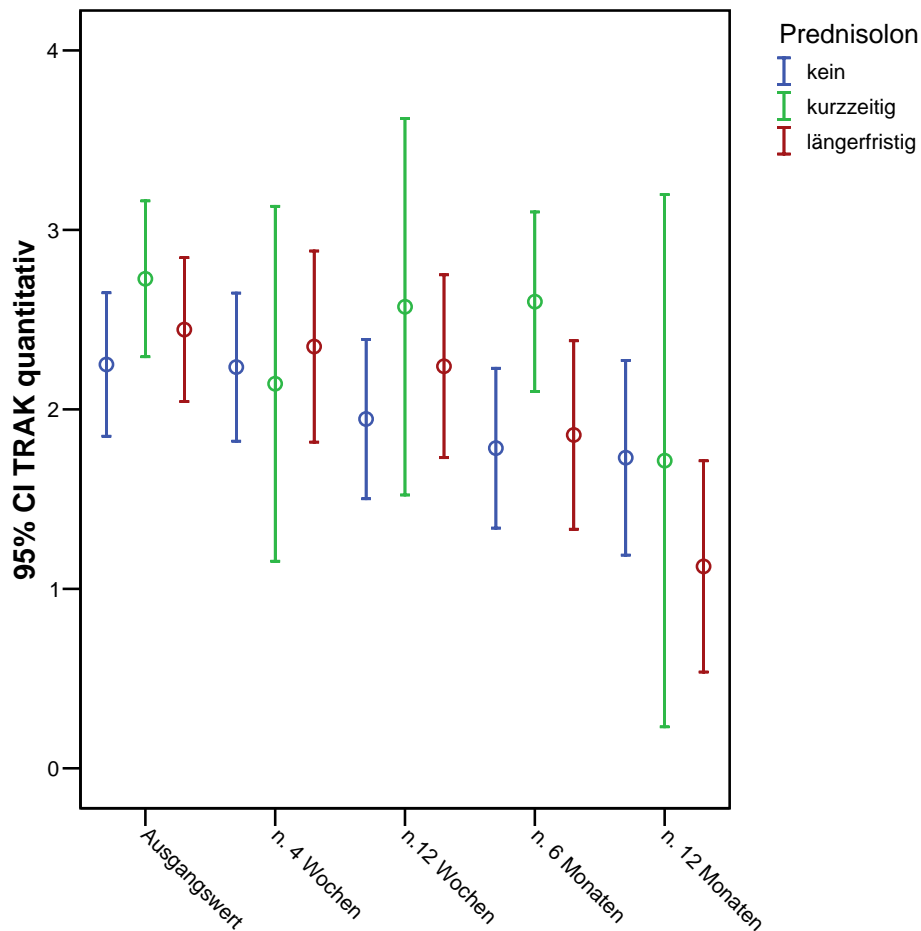


Abb. 16: Verlauf der TRAK-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide

Sowohl mit als auch ohne Kortikosteroide, diese wiederum sowohl kurzzeitig als auch länger als 2 Monate gegeben sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Rückgang der TRAK-Werte innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten zu verzeichnen. Die Bezifferung 1 der Ordinate ist gleichzusetzen mit einem TRAK-Wert von 10 U/l, 2 entspricht einem TRAK-Wert von 20 U/l, 3 entspricht einem TRAK Wert von 30 U/l.

#### 4.8.2. Verlauf der Anti-TPO-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide

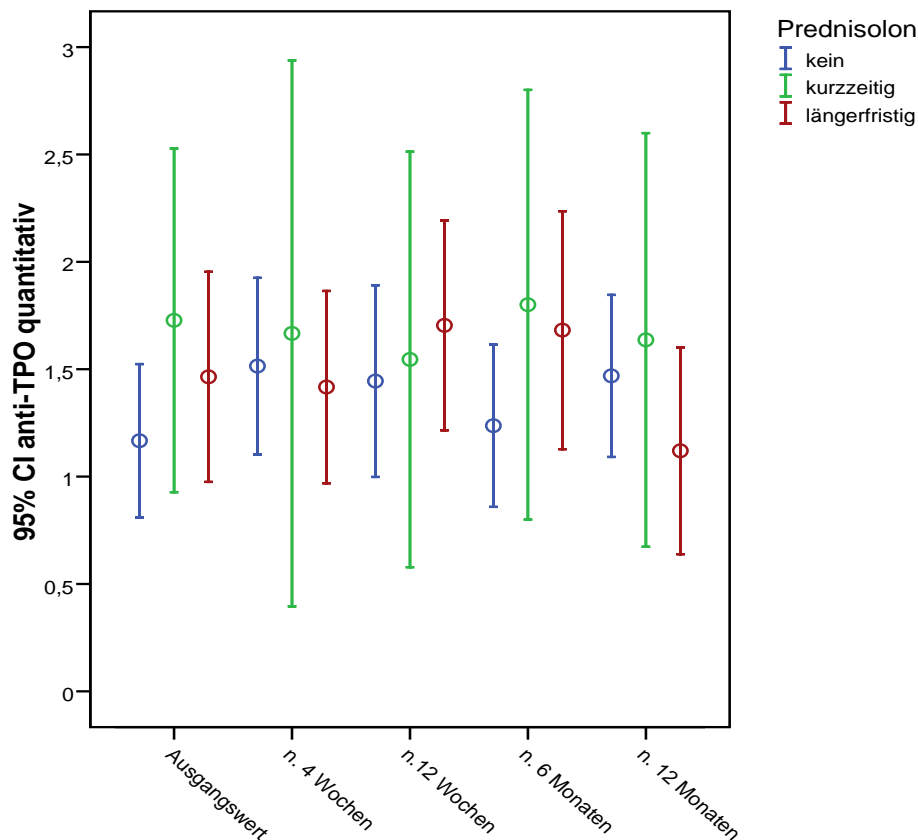


Abb. 17: Verlauf der Anti-TPO-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide

Im Verlauf der Anti-TPO-Werte zeigte sich kein Rückgang dieses Autoimmunparameters unter einer Kortikosteroidtherapie auch unabhängig davon, ob die Behandlung von kurz- oder längerfristiger Dauer war. Die Bezifferung 1 auf der Ordinate ist gleichzusetzen mit einem Anti-TPO-Wert von 2000 kU/l, 2 entspricht einem Anti-TPO-Wert von 4000 kU/l.

#### 4.8.3. Verlauf der Anti-Tg-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide

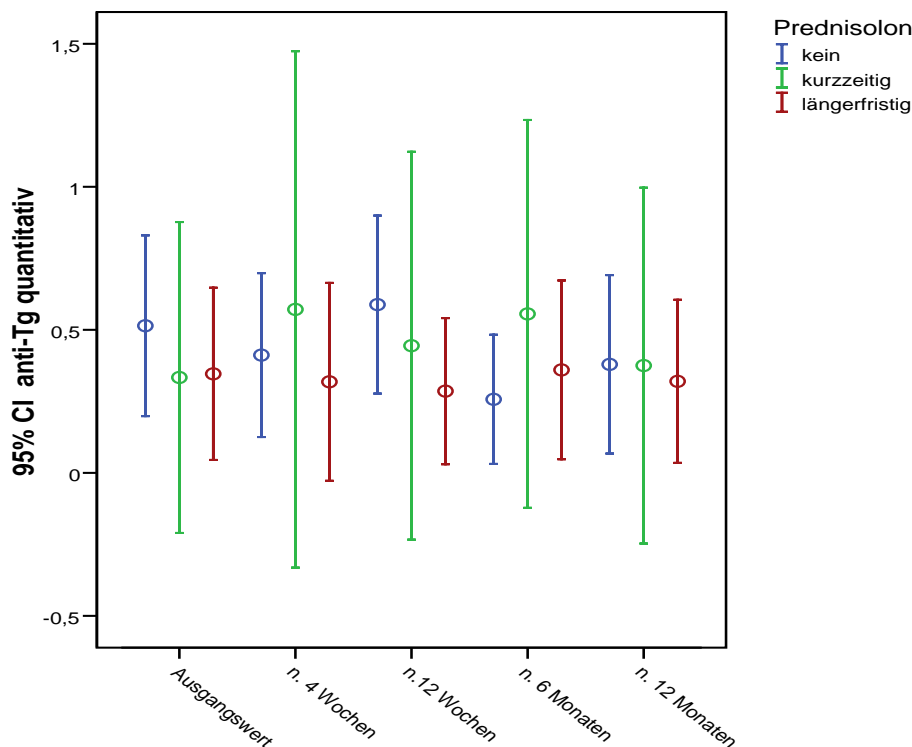


Abb. 18: Verlauf der Anti-Tg-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide

Sowohl mit als auch ohne Kortikosteroide, diese wiederum sowohl kurzzeitig als auch längerfristig gegeben, ist kein messbarer Abfall der Anti-Tg-Werte innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten zu verzeichnen. Das Konfidenzintervall ist eine Rechengröße, dass bei kleinem N (Patientenzahl) und großer Streuung kleiner Null werden kann. Die Bezifferung 0,5 der Ordinate ist gleichzusetzen mit einem Anti-Tg-Werte von 500 kU/l, 1 entspricht einem Anti-Tg-Wert von 1000 kU/l.

#### 4.9. Auftreten eines primären Offenwinkelglaukoms (POG) bzw. Pseudoglaukoms bei Patienten mit endokriner Orbitopathie

In dem Patientengut (mittleres Alter: 48,35 Jahre) gab es 2 Patienten mit der Diagnose eines primären Offenwinkelglaukom. Die Diagnose wurde 4 bzw. 2 Jahre vor Beginn der e. O. bei den Patienten gestellt. Bei 15 Patienten war zeitgleich mit dem Auftreten einer ausgeprägten e.O. eine drucksenkende Therapie begonnen worden.



5 Patienten erhielten Kombinationen einer drucksenkenden Therapie. Die Patienten mit ausgeprägter e. O. wiesen Druckwerte  $> 21$  mmHg bis (maximal) 33 mmHg auf. Die Dokumentation erfolgte gesondert, meine Druckmessungen fanden zu unterschiedlichen Tageszeiten, unter einer zum Teil auswärts begonnenen Glaukomtherapie. Es bestand keine Möglichkeit, den Augendruck unter standardisierten Ausgangsbedingungen zu messen. Messungen der Hornhautdicken erfolgten nicht. Deshalb erfolgt keine abbildende bzw. tabellarische Darstellung von Tensionskontrollen. Die Ergebnisse werden wie folgt zusammengefasst:

1. Bei 2 Patienten lag vor dem e. O. Erkrankungsbeginn ein POG vor.
2. In der Kontrollgruppe von 12 Patienten mit beginnender e. O. hatte kein Patient ein Glaukom oder Pseudoglaukom.
3. Von den 96 Patienten wiesen 35 Patienten ein Pseudoglaukom auf (Tensio  $< 21$  mm Hg).
4. Bei den 3 Patienten mit Optikuskompressionssyndrom bzw. beginnendem Optikuskompressionssyndrom hatten diese 3 Patienten ein Pseudoglaukom.
5. Eine durch Augenmuskelschwellungen bzw. Augenmuskelfibrosen bedingte positive Blickrichtungstonometrie war bei 75 Patienten nachweisbar.
6. Bei den 14 Patienten mit Doppelbild in Primärposition wiesen 12 Patienten ein Pseudoglaukom auf. Es war bei allen 14 Patienten eine positive Blickrichtungstonometrie zu verzeichnen. Bei diesen Patienten konnte aus Gründen von Augenmuskelschwellungen bzw. Augenmuskelfibrosen der Druck ohnehin nicht immer in Primärposition gemessen werden sondern nur in der entsprechenden Schielstellung. Die Druckmessungen erfolgten bei allen Patienten stets mit dem Handapplanationstonometer nach Perkins, damit ist ein entspannter Messvorgang auch bei Patienten mit Augen in Schielstellung durch Muskelfibrosen möglich.

#### **4.10. Kompression des Nervus opticus (Optikuskompressionssyndrom)**

Von den 96 Patienten entwickelte sich bei 3 Patienten (3%) ein Kompressionssyndrom. Bei diesen schwersten Verläufen einer e. O. handelte es sich um 2 männliche Patienten und eine weibliche Patientin. 2 Patienten (ein männlicher Patient und eine weibliche Patientin) mussten sofort operativ entlastet werden. Anschließend kam es in beiden Fällen zu einer nahezu vollständigen Erholung des Sehvermögens im Vergleich zu den Ausgangswerten von Visus und Gesichtsfeld vor Erkrankungs-

beginn. Bei beiden Patienten kam es zu einer Vergrößerung des bereits präoperativ bestehenden konvergenten Schielwinkels. Bei dem dritten Patienten mit beginnendem Optikuskompressionsyndrom konnte eine sofortige Regression der e. O. durch tägliche Methylprednisoloninfusionen (1000 mg über 10 Tage) erreicht werden. Zwei Patienten wiesen eine lange Anamnesedauer bis zur nearly total-Strumektomie auf. Bei einer Patientin war die Anamnesedauer bis zur RJ-Therapie ebenfalls von langer Dauer.

#### 4.11. Sonografische Bestimmung der Augenmuskeldicken

##### 4.11.1. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales zum Zeitpunkt der Schilddrüsentherapie (Ausgangswert)

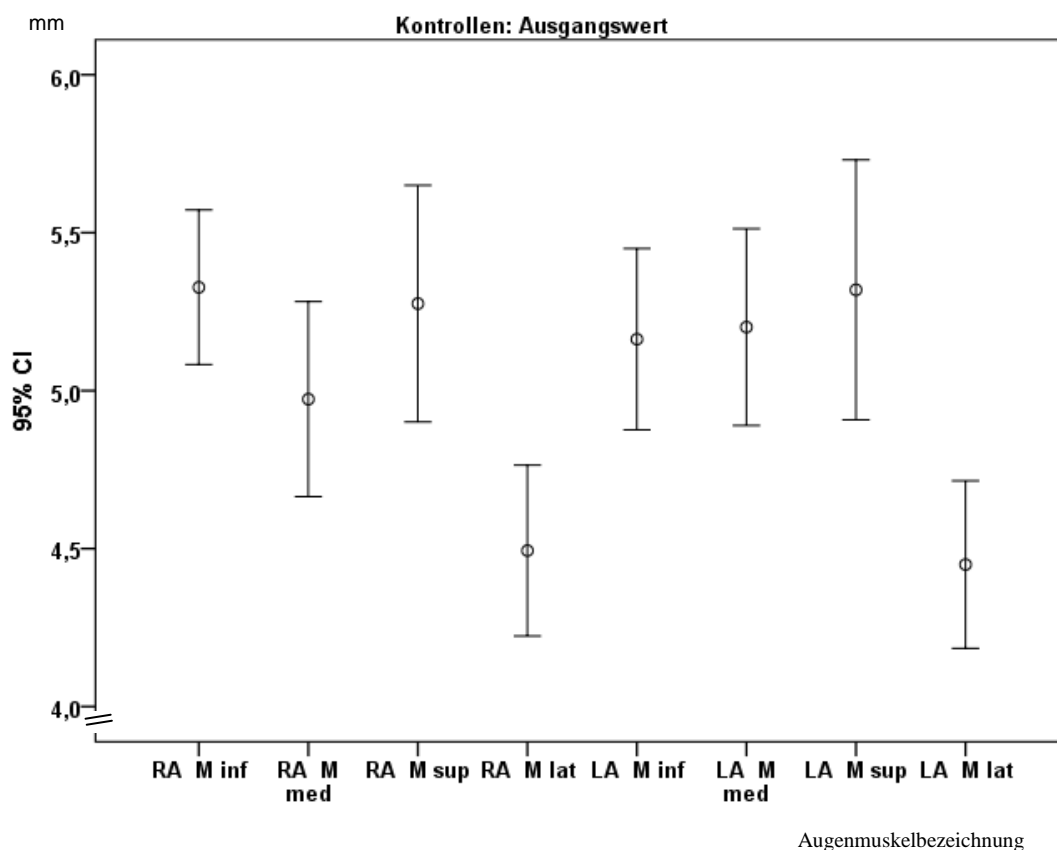


Abb. 19: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales zum Zeitpunkt der Schilddrüsentherapie

Die rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales sind mit  $> 5$  mm verdickt (Norm: bis 4,5 mm). Bereits bei den Ausgangswerten lagen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Augenmuskeldurchmesser der beidseitigen Mm. recti laterales zu allen anderen Augenmuskeln vor, welche beiden Mm. recti laterales kleiner sind. Der p-Wert ist  $< 0,05$ .

4.11.2. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 6 Monate nach der Gesamttherapie

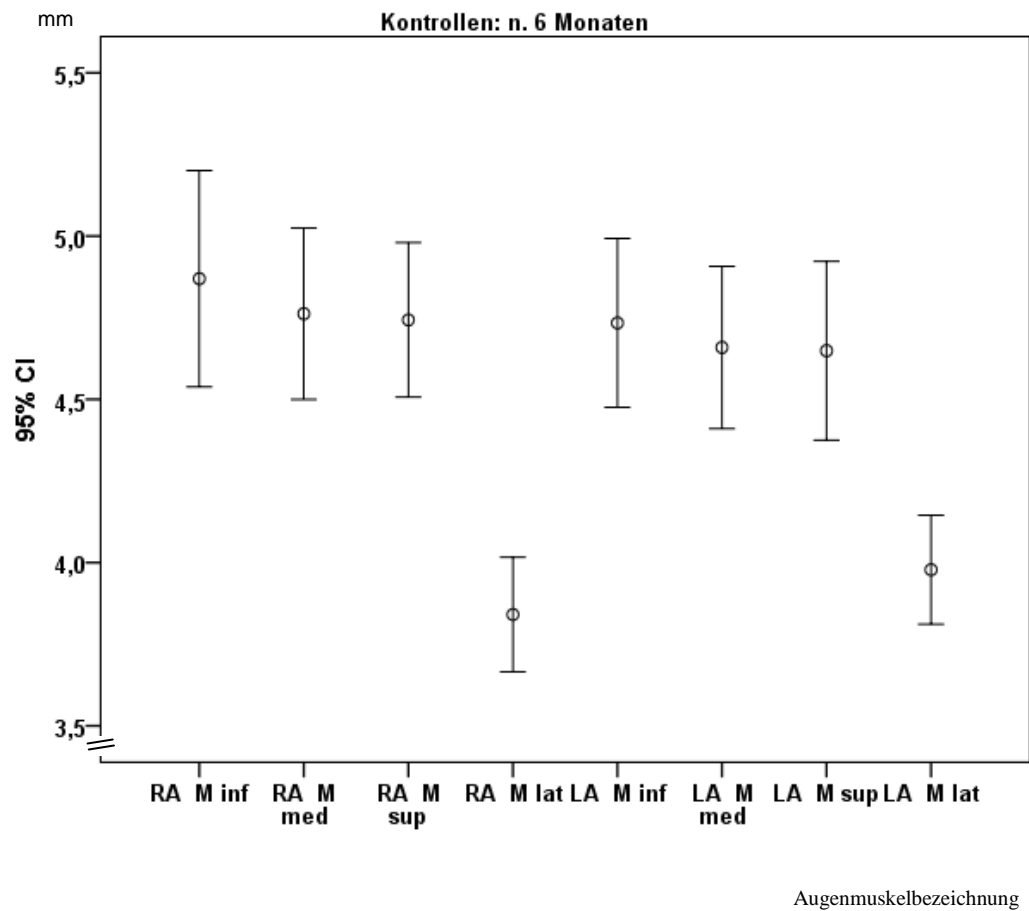


Abb. 20: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores mediales, superiores und laterales 6 Monate nach der Gesamttherapie

Es ist ein Rückgang der Durchmesser aller Augenmuskel zu verzeichnen. Die rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales sind mit > 4,5 mm weiterhin verdickt. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der geringeren Augenmuskeldurchmesser der Mm. recti laterales beiderseits zu allen anderen Augenmuskeln finden sich auch 6 Monate nach der Gesamttherapie,  $p < 0,05$ .

4.11.3. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 12 Monate nach der Gesamttherapie

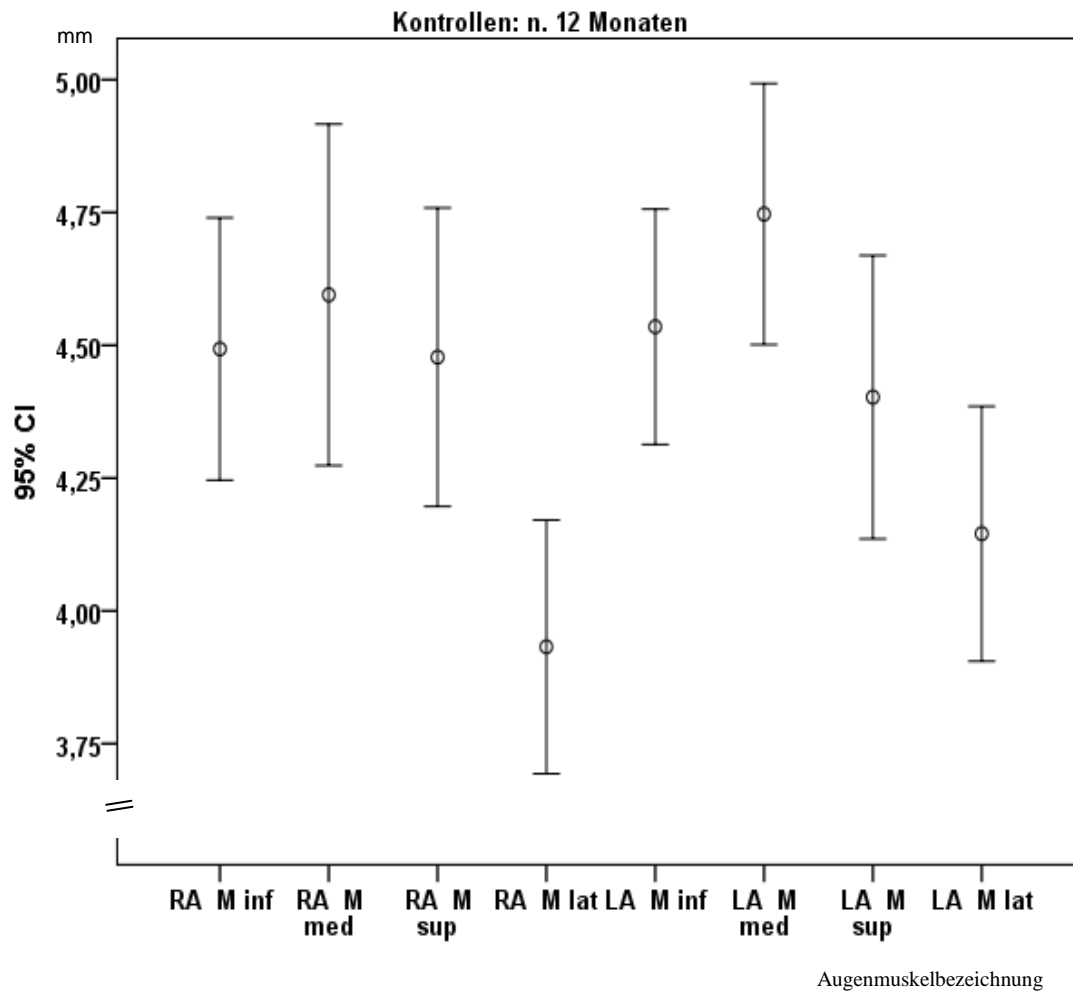


Abb. 21: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 12 Monate nach der Gesamttherapie

Auch zu diesem Untersuchungszeitpunkt war ein weiterer geringfügiger Rückgang der Augenmuskel-durchmesser aller Muskel zu verzeichnen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich eines kleineren Durchmessers der Mm. recti lat. beiderseits zu allen anderen Augenmuskeln,  $p < 0,05$ , waren auch 12 Monate nach der Gesamttherapie vorhanden.

4.11.4. Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 24 Monate nach der Gesamttherapie

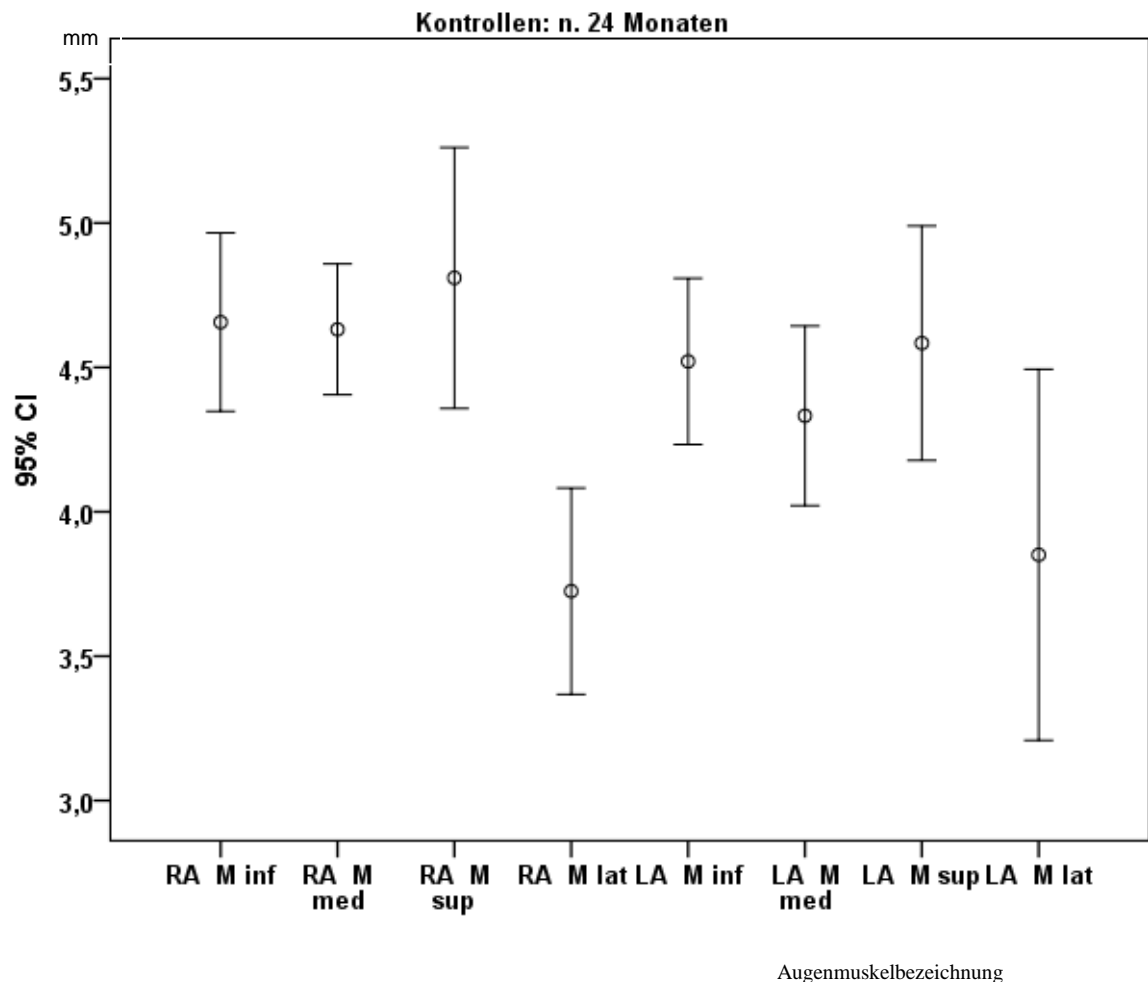


Abb. 22: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 24 Monate nach der Gesamttherapie

Nach 24 Monaten war keine weitere Reduktion der Augenmuskeldicken zu verzeichnen. Zu allen Zeitpunkten war erkennbar, dass beiderseits die Mm. recti superiores, inferiores und mediales signifikant höhere Augenmuskeldicken aufwiesen als die Mm. laterales,  $p < 0,05$ .

Im zeitlichen Verlauf ändern sich die Muskeldicken auch signifikant:

Tab.1: p-Werte der Muskeldicken im Zeitraum von 24 Monaten

Muskel	rechts (p-Wert)	links (p-Wert)
inf.	0,001	0,006
med.	0,38	0,015
sup.	0,015	0,002
lat.	< 0,001	0,015

Die Ergebnisse sind signifikant,  $p < 0,05$ , mit Ausnahme des M. rectus mediales des rechten Auges.

#### 4.12. Darstellung des Abfalles des Orbitopathie- Index bei Patienten mit Diplopie

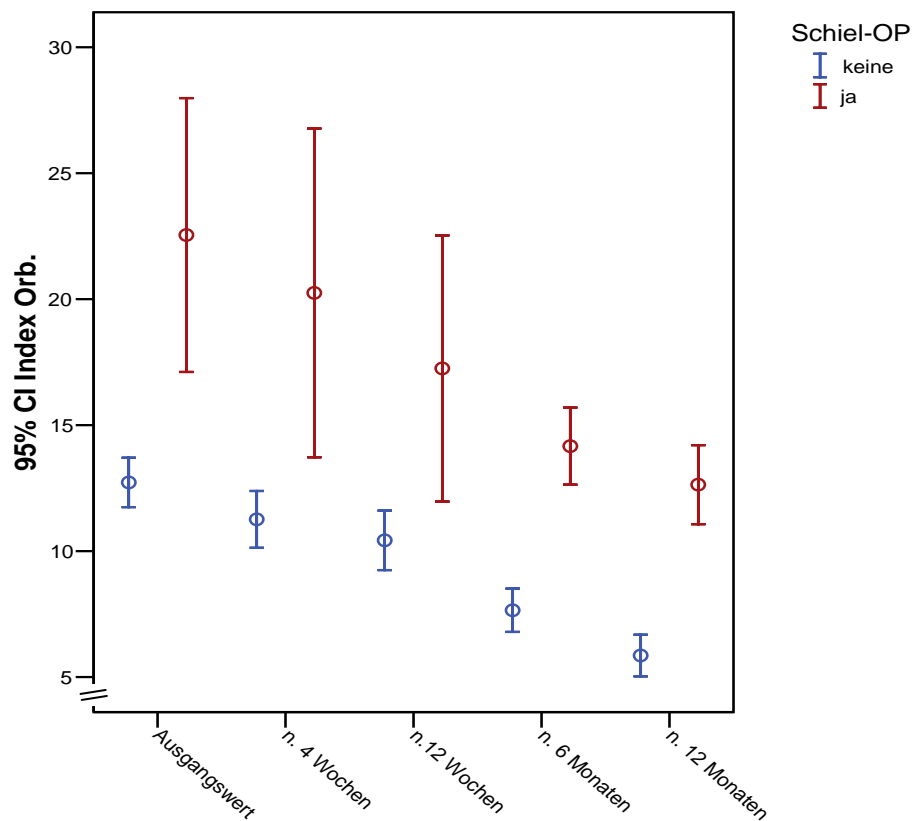


Abb. 23: Abfall des Orbitopathie-Index bei Patienten mit Diplopie

Der OI war bei den Patienten mit Diplopie besonders rückläufig. Im Vergleich zu allen anderen Patienten waren zu allen Zeitpunkten deutlich höhere OI-Werte vorhanden, die bereits in den Ausgangswerten zu verzeichnen waren. Von den 96 Patienten mit ausgeprägter e. O. wiesen 14 Patienten auch nach der SD-Therapie eine Diplopie in Primärposition auf. Bei einem Patienten war nach der Retrobulbärbestrahlung keine Diplopie in Primärposition mehr vorhanden. 12 Patienten wurden nach Beendigung der floriden Erkrankungsphase im inaktiven Stadium ca. ein Jahr nach der Gesamttherapie wie folgt schieloperiert:

Bei 7 Patienten wurde eine einseitige M. rectus inferior-Rücklagerung durchgeführt. Neben der Beseitigung des Doppelbildes war ebenfalls die Kopfzwangshaltung behoben. Bei 2 weiteren Patienten erfolgte eine M. rectus medialis-Rücklagerung und M. rectus lateralis-Resektion. Neben der Beseitigung des konvergenten Schielwinkels wurde auch die Motilitätsasymmetrie beseitigt [41]. Bei 2 Patienten wurde eine M. rectus inferior-Rücklagerung mit einer M. rectus superior-Fältelung

kombiniert. Bei einer Patientin, die auswärts operiert wurde, erfolgte am rechten Auge eine M. rectus medialis-Resektion und eine M. rectus inferior-Rücklagerung. Eine Patientin lehnte die Augenmuskuloperation ab und erhielt eine Gleitsichtprismenbrille. Botulinumtoxin wurde bei keinem Patienten dieser Studie angewendet. Auf eine Verbesserung der Augenmotilität, die klinisch bei vielen Patienten posttherapeutisch erkennbar war, wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

#### 4.13. Auftreten von Ober- und Unterlidretraktionen (Gesamtpatientengut)

##### 4.13.1. Ober- und Unterlidretraktionen vor der Schilddrüsentherapie

Tabelle 2:

OL			UL		
R	L	bds.	R	L	bds.
4	3	42	1	1	19

Abk: OL: Oberlid, UL: Unterlid, R: rechts, L: links

Die Tabelle 2 enthält alle Fälle von OL- und UL-Retraktionen. Insgesamt wiesen 72,9 % der Patienten ein- oder beidseitige Oberlid- und/oder Unterlidretraktionen auf.

##### 4.13.2. Ober- und Unterlidretraktionen 1 Jahr nach der Gesamttherapie

Tabelle 3:

OL			UL		
R	L	bds.	R	L	bds.
4	3	22	1	1	12

Abk: OL: Oberlid, UL: Unterlid, R: rechts, L: links

Tabelle 3: Posttherapeutisch ist im Gesamtpatientengut mit 44,8 % eine Abnahme der ein- oder beidseitigen Oberlid- und/oder Unterlidretraktionen um 28,1% nach 1 Jahr erkennbar. Ein Patient hatte nach der Gesamttherapie einen einseitigen unvollständigen Lidschluss, 2 weitere Patienten wiesen einen einseitigen nächtlich unvollständigen Lidschluss auf.

Bei 7 Patienten aus dem Gesamtpatientengut erfolgte eine Blepharoplastik. Bei 2 Patienten mit ausgeprägten OL- und UL-Retraktionen musste wegen eines Optikuskompressionssyndroms eine endonasale Dekompression durchgeführt werden, nachfolgend war mit der Exophthalmusreduktion die Lidspalte so verkleinert, dass keine weiteren lidchirurgischen Eingriffe mehr indiziert waren. Bei 3 Patienten wurde eine operative Levatorverlängerung durchgeführt. Bei einer Patientin mit einer gering ausgeprägten Lidspaltenerweiterung, bei der aber eine Seitendifferenz zu verzeichnen war, wurde eine laterale Tarsorrhaphie nach Elschmig durchgeführt. Bei einer weiteren Patientin erfolgte eine beidseitige Unterlidanhebung mit Sklerastreifen. Zwei weitere Patienten, bei denen lidchirurgische Operationen indiziert waren, lehnten diese ab.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Klassifikation der Symptome der endokrinen Orbitopathie**

Zur Neueinteilung der endokrinen Orbitopathie gibt es mehrere Klassifikationen. Die American Thyroid Association (ATA) unterscheidet in ihrer Klassifikation sechs verschiedene Symptomkategorien mit je drei Schweregraden, die Summe der Symptomkategorien beträgt maximal 18 Punkte [102].

Bereits 1990 wurde von Pflüger ein Ophthalmopathie-Index (Newcastle Thyreotoxicosis- Index) unmittelbar nach Therapie und nach Ablauf von 3 Monaten nach der Retrobulbärbestrahlung bestimmt. Allerdings erhält dieser nur 5 Beschwerdegruppen und einen Bewertungsfaktor zwischen 0 und 3 (maximale Punktzahl: 15) [90].

In Stanford wurde ein quantitativer Index erstellt, der aber die subjektiven Krankheitszeichen nicht berücksichtigt [30,102]. Weitere ophthalmologische Scores wurden vorgeschlagen und validiert. Hieraus wurde ein quantitativer Orbitopathie-Index entwickelt, der auf der ATA-Klassifizierung basiert, jedoch eine stärkere Abstufung der Schweregrade vorsieht.

Es erfolgte die Bildung des Orbitopathie-Index (OI) entsprechend der nach Grußendorf modifizierten Klassifikation von Werner. Es wurden 6 Symptomkategorien in drei Schweregraden gebildet, somit beträgt die Maximalpunktzahl 54, dieser OI wurde für die vorliegende Analyse in dieser Arbeit verwendet.



Durch die Quantifizierung der klinischen Symptomatik wird bei allen Klassifikationen der e. O. versucht, eine bessere Prognoseabschätzung und damit eine optimale, individuelle Therapie zu erreichen. Die prospektive Wertigkeit der verschiedenen Klassifikationen ist bisher nur in wenigen Studien vergleichend untersucht worden [102].

Die in der vorliegenden Studie benutzte modifizierte Klassifikation nach Grußendorf ist zeitlich aufwendig, z. T. subjektiv (z. B. geringe, mäßige, starke Rötung u. a.).

Tab. 4: Beurteilung der Krankheitsaktivität (CAS-Score) [36, 41, 102]

10 Punkte Score zur Beurteilung der Aktivität der e.O.	
Kriterium	vorhanden
<b>Subjektive Aktivitätszeichen</b>	
Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Augapfel während der letzten 4 Wochen	1
Schmerzen bei Auf-, Ab- oder Seitenblick während der letzten 4 Wochen	1
<b>Objektive Entzündungszeichen</b>	
Rötung der Augenlider	1
Schwellung der Augenlider	1
diffuse Rötung der Konjunktiva in mindestens einem Quadranten	1
Chemosis	1
Karunkelschwellung	1
<b>Zeichen der Progredienz</b>	
Protrusiozunahme > 2mm während der letzten 1 – 3 Monate	1
Verminderung der Augenbeweglichkeit in beliebiger Richtung > 5° während der letzten 1 – 3 Monate	1
Visusminderung um > 1 Linie während der letzten 1 – 3 Monate	1
Gesamtscore	Maximal 10

\*CAS: clinical activity score

Die Festlegung des Zeitpunktes zur Durchführung von abschließenden operativen Maßnahmen (ästhetisch rehabilitative und/oder Schieloperationen und/oder lidchirurgische Operationen) ist nicht immer einfach. Einerseits besteht der berechtigte Wunsch des Patienten nach schneller beruflicher Wiedereingliederung durch Funktionsverbesserung ebenso wie psychisch befriedigende kosmetische Ergebnisse. Viele Kollegen (Strabologen, subspezialisierte HNO-Ärzte, MKG-Chirurgen) wenden hierbei den CAS an. Wenn dieser mehr als 3 Punkte beträgt, liegt eine noch aktive endokrine Orbitopathie vor, chirurgische Endversorgungen sollten überdacht werden [92]. Für die Planung von abschließenden operativen Maßnahmen ist es aber auch wichtig, eine Korrelation zu den SD-Parametern und SD-Autoimmunparametern (TRAK-Werte, Anti-TPO-Werte, Anti-TG-Werte) herzustellen. Die SD-Parameter müssen im Normbereich liegen (TSH: untere Norm), latente SD-

Dysfunktionen ausgeschlossen werden, ebenso müssen die Autoimmunparameter tendenziell abfallend sein, da sonst eine Exazerbation der e. O. möglich ist.

Tab. 5: Beurteilung des Schweregrades der e. O.: modifizierte NOSPECS Klassifikation  
[36, 41, 81 102]

NOSPECS score zur Beurteilung des Schweregrades der e. O.				
NOSPECS score	0	1	2	3
Oberlidretraktion	nein	ja		
Entzündung*	nein	1 – 4	5 – 8	> 8
Exophthalmus Hertel Seitendifferenz	< 17 mm < 1,5 mm	17 – 18 mm 1,5 – 2 mm	19 – 22 mm 3 – 4 mm	> 22 mm > 4 mm
Motilitätsstörungen		eingeschränkt Aufblick > 20° Abduktion > 35°		eingeschränkt Aufblick < 20° Abduktion < 35°
Hornhautschädigung	nein	ja		
Sehnervenkompression	nein			ja

Entzündung: Lidödeme Oberlid 0 - 2, Lidödeme Unterlid 0- 2, Bindehautinjektion 1, Chemosis 2

**NOSPECS:** N = no signs = keine EO, S = soft tissue = Entzündung, P = proptosis = Exophthalmus, E = extraocular muscles = Motilitätsstörungen, C = Cornea = Hornhautbeteiligung, S = sight = Sehminderung durch Sehnervenkompression

Die Beurteilung der klinischen Aktivität und des Schweregrades der e. O. nach der modifizierten NOSPECS Klassifikation ist der Ausgangspunkt für die individuelle Therapie der Patienten [41]. Im Anschluss an diese Arbeit wird ein Datenbogen erstellt, der den Verlauf bei Patienten mit Autoimmunthyreopathien und e. O. einschließlich deren Therapie dokumentiert.

## 5.2. Radiojodtherapie oder Strumaresektion

Die Behandlung der Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow erfolgt in Deutschland im Gegensatz zu anderen Ländern (USA) in erster Linie mit antithyreoidalen Medikamenten (Carbimazol, Thiamazol), welche die Synthese von Schilddrüsenhormonen hemmen. Der Normbereich des TSH liegt zwischen 0,4 – 4,0 mU/l [68, 72], Werte unter 0,04 zeigen eine Hyperthyreose an, dann finden sich meist auch erhöhte periphere SD-Hormonspiegel. Ein erniedrigter Basalwert, das sogenannte supprimierte TSH (kleiner 0,02 mU/l) ist ein sensibler, oft alleiniger Hinweis einer Hyperthyreose bei noch normalen peripheren SD-Hormonspiegeln. Ebenso kann als Zeichen eines Hormonmangels eine Progression der e. O. schon bei geringen supranormalen TSH-Spiegeln nach Radiojodtherapie zu verzeichnen sein. Nach erreichter Euthyreose wird die Erhaltungstherapie kontinuierlich über ein Jahr in geringer Dosis angepasst.

Nach Absetzen der thyreostatischen Therapie nach ca. 1 Jahr gelingt eine anhaltende Remission jedoch nur bei etwa 50 % der Patienten, so dass die Hälfte der Patienten mit Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow sich einer definitiven Therapie (Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie) unterziehen muss. Minimal invasive Therapiekonzepte unter Erhalt der Schilddrüse wären für die Patienten optimal [35].

Diese kausalen Therapien der TSH-Rezeptor-Erkrankung stehen noch nicht zur Verfügung, an diesen wird aber derzeit intensiv geforscht. In der Literatur wird einerseits auf die Entwicklung spezifischer Anti-Zytokin-Therapie-Ansätze auf molekularer Ebene hingewiesen, diese werden bereits zur Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen (z.B. rheumatoider Arthritis) erfolgreich eingesetzt. Andererseits würde die gezielte medikamentöse Unterbindung /Blockierung der Adipogenese in der Orbita bei Patienten mit e. O. einen wichtigen und wünschenswerten neuen therapeutischen Ansatz darstellen.

Nach Yoshiuchi, Kumano et al. (1998) ist bei chronisch psychischem Stress der Erfolg der thyreostatischen Therapie geringer [41, 68]. Es gibt Autoren, die bereits nach einer 5-monatigen Thyreostase einen Auslassversuch machen, andere nach einem Jahr. Wenn dieser keine Remission sondern eine Persistenz der Hyperthyreose-Symptomatik zeigt, ist eine definitive Therapie ohne weiteren Zeitverlust indiziert: entweder eine Operation unter thyreostatischer Euthyreose oder eine Radiojodtherapie ohne Thyreostatika. Es gibt Befürworter und Gegner einer RJ- Therapie mit der Begründung des möglichen Auftretens einer posttherapeutischen e.O. Progression. Diese kommt bei beiden Verfahren vor [4, 7, 56, 107, 109]. Bei der Therapieentscheidung ist es auch wichtig, die Ausprägung der e. O. und Risikofaktoren, die den Verlauf der e. O. beeinflussen, mit einzubeziehen [10, 26].

Die Risikofaktoren werden an dieser Stelle zusammengefasst [41]:

genetische Prädisposition

Ausmaß der Schilddrüsenerkrankung

Höhe der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)

Art und Dauer der bisherigen Schilddrüsentherapie

Geschlecht

Alter

Rauchen

Stress

Tallstedt, Lundell et al. (1992) wiesen nach, dass je schwerer die Hyperthyreose zu Beginn der Schilddrüsenerkrankung ist, desto höher ist das Risiko eine e. O. zu entwickeln [41].

Bei eingetretener Remission wird unter einer langfristigen Überwachung ein eventuell später auftretendes Rezidiv erkannt, dass nach unserer Auffassung nicht erneut allein medikamentös behandelt werden sollte.

Bei der Radiojodtherapie haben wir nicht ablativ behandelt, sondern mit einer Zieldosis von 200 Gy eine Euthyreose zu erreichen versucht und anschließend den Stoffwechselzustand engmaschiger kontrolliert. Um wiederholte Radiojodtherapien und die damit verbundene repetitive Antigenfreisetzung zu vermeiden, wird diese in der heutigen Zeit ablativ durchgeführt [66, 68]. Zur Vermeidung einer posttherapeutischen Hypothyreose, welche am Absinken von fT3 und fT4, sensibler noch an einem Anstieg des TSH-Spiegels erkennbar ist und der sich ungünstig auf den Verlauf einer e. O. auswirkt, wird frühzeitig, im Anschluss an die ablative Radiojodtherapie mit 50 – 75 Mikrogramm L-T4/d substituiert. Die latente Hypothyreose ist klinisch oft nicht erkennbar. Dabei ist zu beachten, dass in einigen wenigen Fällen der TSH-Spiegel langfristig supprimiert sein kann. Bei strikter Wahrung einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion besteht kein Risiko für eine Verschlechterung der e. O. durch die Radiojodtherapie [70].

Bei der Strumektomie besteht das Hauptziel ebenfalls in der Vermeidung eines Hyperthyreoserezidivs, um den Patienten einen Zweiteingriff bzw. eine zusätzliche Radiojodtherapie zu ersparen. Neuere Studien weisen auf den Stellenwert eines ablativen Dosiskonzepts bei beiden Therapieverfahren hin [58, 66]. Indikation zur primär chirurgischen Intervention sind das Auftreten eines Morbus Basedow mit besonders großer Struma ( $> 60$  ml) mit oder ohne lokale mechanische Komplikationen und schwere therapierefraktäre Immunhyperthyreose. Ebenso ist bei besonders ausgeprägter bzw. sehr florider e. O. die primäre Thyreoidektomie zur Antigenentfernung als therapeutisches Mittel der ersten Wahl zu favorisieren.

In unserem Patientengut wurde bei 20 Patienten eine subtotale Strumaresektion (überwiegend bei den Patienten bis Mitte der neunziger Jahre), bei 17 Patienten eine nearly total-Resektion (bei den Patienten ab Mitte der neunziger Jahre) unter Belassung von nur 3 – 4 g Restgewebe durchgeführt. Nach dem Eingriff erfolgte eine sofortige Hormonsubstitution um eine postoperative Hypothyreose zu vermeiden. Bei den Patienten, bei denen die Strumaresektion nur subtotal durchgeführt wurde, erhielten nachfolgend alle Patienten eine ergänzende Radiojodtherapie. Bei der operativen Therapie strebt man in vielen Zentren eine totale Thyreoidektomie an [58]. Der Nachteil für den Patienten, der strumaresiziert wird, ist die Notwendigkeit einer Narkose und die durch einen operativen Eingriff sich ergebenden wenn auch geringen Komplikationen. Hierbei sind das Nachblutungsrisiko (ca. 5 %), passagere oder permanente Rekurrensparesen (1 – 4 %) und ein passagerer oder permanenter Hypoparathyreodismus (1 – 10 %) zu nennen. In unserem Patientengut trat bei einer Patientin eine permanente Rekurrensparese auf.

Eine radikale Thyreoidektomie ist in unserem Patientengut wegen der Rücksichtnahme auf die Parathormonproduktion durch die Glandulae parathyroideae nicht durchgeführt worden. Die Dosis von L-Thyroxin wurde gewichtsabhängig und unter engmaschiger TSH-Kontrolle angepasst.

In unserer Retrospektivstudie von 99 Patienten mit dem Vollbild einer e. O. bei Morbus Basedow erreichten wir sowohl mit der häufiger durchgeführten Radiojodtherapie der Schilddrüse als auch mit der Schilddrüsenoperation gleichwertig positive Ergebnisse hinsichtlich einer Remission der e. O.

Hier eine kurze Literaturübersicht über Therapieerfolge folgender Autoren nach definitiver Therapie:

Bartalena et al. [5, 6]: Radiojodtherapie: bei 15 % der Patienten Rezidiv bzw. Progression der e. O. festgestellt in einem großen Patientengut von 150 Patienten

Catz et al. [18]: nearly total SD-Ektomie: bei 32 Patienten kein Rezidiv aufgetreten  
subtotale Strumektomie: 15 Patienten mit Rezidiv

Tallstedt et al. [107]: nach SD-OP: 16 % der Patienten mit Rezidiv der e.O.,  
nach Radiojodtherapie: Rezidiv der e. O. bei 33 % der Patienten, erklärend wird von den Autoren hinzugefügt: wenn das basale TSH nicht in engmaschigen Kontrollen im Normbereich gehalten wird, treten mit Sicherheit Rezidive auf.

Vazquez et al. [113]: OP und Radiojodtherapie: gleiche Rezidivrate von 37 % unabhängig vom Therapieverfahren

Nach unseren langjährigen Erfahrungen sind die negativen Ergebnisse im Schrifttum dadurch zu erklären, dass die postoperativ generell auftretende Hypothyreose nicht sofort Hormon-substituiert oder Hormon-unterdosiert wurde.

Nach der Radiojodtherapie trat bei unseren Patienten die Hypothyreose selten sofort, sondern erst im Verlauf von Wochen auf. Ihr Eintreten kann nur unter engmaschiger SD-Kontrolle erfasst werden, falls dieses nicht erfolgt, führen unerkannte TSH-Anstiege ebenfalls zur Progredienz der e. O.

Nach einer Schilddrüsenresektion tritt die Hypothyreose früher als nach Radiojodtherapie ein, deshalb muss postoperativ eher bzw. sofort die Hormonsubstitution in richtiger Dosierung und ebenfalls unter kurzfristiger SD-Kontrolle erfolgen. Unter engmaschiger TSH-Spiegelkontrolle und unter dem beschriebenen low dose-Prednisolonschutz tritt nach unseren Erfahrungen die e. O.-Progredienz deutlich seltener auf verglichen mit der Zeit, als die Radiojodtherapie ohne Prednisolonschutz durchgeführt wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass mit beiden Therapieverfahren sowohl der nearly total-Strumaresektion als auch der Radiojodtherapie eine kontinuierliche Abnahme des OI erreicht werden kann. Die 20 subtotal strumaresizierten Patienten erhielten alle nachfolgend eine

ergänzende Radiojodtherapie. Von den 58 Patienten die eine Radiojodtherapie erhielten, war bei 16 Patienten eine ergänzende Radiojodtherapie erforderlich.

Nach Radiojodbehandlung gutartiger Schilddrüsenerkrankungen wurde im Verlauf von über 50 Jahren kein erhöhtes Krebs- oder Anämierisiko beobachtet. Frauen im gebärfähigen Alter sollten für 6 Monate den Eintritt einer Schwangerschaft vermeiden oder sollten strumaresiziert werden. Human-genetische Untersuchungen haben ergeben, dass bereits 3 Monate nach der Radiojodapplikation keine Chromosomenschäden in Lymphozyten mehr nachweisbar sind. Da keine irreversiblen Schäden beobachtet wurden, ist die Festlegung einer Altersgrenze fallen gelassen worden, so dass auch junge Patienten eine Radiojodtherapie erhalten können, wie es in den USA üblich ist. Unter oder nach einer Radiojodtherapie beobachteten wir in ca. 10 – 15 % eine Strahlenthyreoiditis, erkennbar an Druckgefühl und leichten Schmerzen im Schilddrüsenbereich, die überwiegend blande verläuft und selten länger als 14 Tage anhält.

### **5.3. Retrobulbärbestrahlung und Kortikosteroidtherapie**

#### **5.3.1. Retrobulbärbestrahlung**

Immer wieder wurde die Wirksamkeit der Retrobulbärbestrahlung kontrovers diskutiert [27, 37, 69, 93, 108]. Es gibt unterschiedliche Ergebnisse klinischer Studien, die bisher zu diesem Thema publiziert wurden. Die Retrobulbärbestrahlung ist jedoch im deutschsprachigen Raum bei Patienten mit e. O. und mit manifesten und anhaltenden Beschwerden, insbesondere wenn Augenmuskelfunktionsstörungen und Exophthalmus vorliegen, als Therapieoption fest etabliert [57, 76, 80]. Das entspricht der Erkrankungskategorie 2 – 5 nach ATA-Klassifikation. Gemäß einer repräsentativen nationalen Umfrage der Arbeitsgemeinschaft „gutartige Erkrankungen“ der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.) führen die meisten strahlentherapeutischen Institutionen in Deutschland eine Retrobulbärbestrahlung der e. O. durch [37]. Während bis Anfang der 80er Jahre eher niedrige Herddosen zum Einsatz kamen, benutzen die meisten Autoren ab Mitte der 80er Jahre eine Gesamtreferenzdosis (GRD) von 16 – 20 Gy und Einzeldosen von 2 Gy in 5 Fraktionen pro Woche [37]. Aus der geschilderten Pathogenese lässt sich das wahrscheinliche radiobiologische Ziel der Retrobulbärbestrahlung ableiten: in der akuten Phase der e. O. könnten aktivierte Lymphozyten und in der subakuten Phase proliferierende Fibroblasten durch Retrobulbärbestrahlung gehemmt bzw. zerstört werden [46, 69]. Wenn die e. O. in die inaktive Phase übergegangen ist, kann die

Retrobulbärbestrahlung wegen der Fibrosierungen des Retrobulbärgewebes und der Augenmuskeln nicht mehr so wirksam sein, allerdings vollziehen sich die Übergänge des aktiven in das inaktive Stadium fließend. Die Retrobulbärbestrahlung bewirkt eine unspezifische Immunmodulation mit guter subjektiver Verträglichkeit und geringen Nebenwirkungen [37, 69]. Die Bestrahlung des hinteren Augenhöhlenabschnittes ist technisch weitgehend standardisiert [43, 70, 94]. Hinsichtlich der Dosierung und Fraktionierung gibt es noch verschiedene Konzepte. Bislang umstritten ist ebenfalls die Gesamtdosis [57, 80, 84, 85, 97, 98, 111]. Es ist bis heute unklar, ob nicht auch wesentlich niedrigere Dosen isoeffektiv sind, je nachdem in welchem Stadium sich die Erkrankung der e. O. befindet [37, 102, 110]. Da lymphozytäre Infiltrationen einen wesentlichen Anteil an der Pathogenese der e. O. haben und Lymphozyten zu den strahlensensibelsten Zellen überhaupt gehören, werden zur Zeit Vergleichsstudien durchgeführt [98].

Unter anderem halten folgende Autoren nach erfolgter definitiver Therapie die alleinige Retrobulbärbestrahlung für sinnvoll und ausreichend:

**Seegenschmiedt, Gusek-Schneider** [103]: Alleinige Strahlentherapie (20 Gy, 10 x 2 Gy; fraktioniert bei schwerer, progredienter e. O. nach dem Scheitern anderer Therapien

**Uhlenbrock, Fischer, Rohwerder** [111]: 12 – 16 Gy Bestrahlungsdosis führt zu gutem Erfolg

**Eich et al.** [37]: Radiotherapie ist eine effektive und sichere, wenig toxische Behandlungsoption

**Pitz, Kahaly et al.** [93]: Unterschied im Therapieerfolg zwischen ausschließlich bestrahlten Patienten und solchen, die zusätzlich orale Steroide erhalten hatten, ist nicht abzuleiten, retrobulbäre Bestrahlung stellt eine wirksame therapeutische Option dar, den Erkrankungsverlauf der e. O. abzukürzen

**Ponto, Kahaly et al.** [73, 94]: Neueren Untersuchungen zufolge ist die über ein längeres Intervall gestaffelte Bestrahlung mit geringeren Dosen (1 Gy/Woche über 10 – 20 Wochen) ebenso effektiv wie die Applikation höherer Dosen (4 x /Woche 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 12 Gy)

**Prummel et al.** [95]: Die Bestrahlung ist bei mäßiger Ausprägung der e. O. ebenso wirksam wie Prednisolon

**Henne et al.** [97]: Erstmals randomisierte Studie mit besonders niedriger Gesamtdosis von 2,4 Gy genauso wirksam wie die derzeit in den meisten Kliniken verwendeten 16 Gy



Tab. 6 : Resultate und Erfolgskriterien bei der Retrobulbärbestrahlung der e. O. (modifiziert nach Seegenschmiedt et al.1998) [37]

I. Gesamtdosis Retrobulbärbestrahlung < 20 Gy

<b>Jahr</b>	<b>Studie</b>	<b>Anzahl (N)</b>	<b>Dosis (Gy)</b>	<b>Ansprechrate (%)</b>	<b>Definition der Erfolgskriterien</b>
1972	Wildmeister	36	2,5	45	„allgemeine klinische Besserung“
1974	Heinze et al.	40	8 – 12	50 – 68	„Besserung einzelner Symptome“
1980	Grauthoff et al.	10	< 10	100	„sehr guter Erfolg“
1981	Fritsch et al.	83	16	30	30 % „gebessert“, 70 % „unverändert“
1983	Horster et al.	21	< 20	80	„keine Progredienz“
1984	Uhlenbrock et al.	56	3 – 10	62	„allgemeine klinische Besserung“
1985	Hurbli et al.	62	10,5 – 20	56	„Besserung einzelner Symptome“
1988	Esser et al.	30	10	7 – 40	„Besserung einzelner Symptome“, „keine Progredienz“
1989	Feyerabend	15	2,5 – 20	67	„Besserung klinischer Symptomatik“
1990	Pfluger et al.	37	10 – 16	97	„keine Progredienz“
1995	Esser et al.	155	12	82	mehrere objektive ophthalmologische Kriterien und „Besserung einzelner Symptome“ nach etablierten Scores
1997	Staar et al.	225	16 – 19,2	68	„Besserung der meisten Symptome“

## II. Gesamtdosis RT $\geq$ 20 Gy

Jahr	Studie	Anzahl (N)	Dosis (Gy)	Ansprechrate (%)	Definition der Erfolgskriterien
1973	Donaldson et al.	23	20	65	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
1983/1989	Kriss et al.	80	20	67	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
1985	Olivotto et al.	28	20	68	„gutes Ansprechen“
1987	Marcocci et al.	30	20	60	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
1988	Bartalena et al.	36	20	72	33 % „sehr gutes“, 39 % „gutes Ansprechen“
1989	Sandler et al.	35	20	71	„keine Progredienz“
1990	Petersen et al.	311	20/30	90	„keine Progredienz“
1992	Lloyd et al.	36	20	92	„keine Progredienz“
1995/1998	Seegenschmiedt	60	20	80	subjektive Angaben der Patienten: „sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“ und quantitative Scores (ATA-, Stanford Score, OI nach Grußendorf)
1997	Friedrich	106	26	78	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“

Abk.: Gy: Gray , ED: Einzeldosis, GD: Gesamtdosis, RT: Radiotherapie (Retrobulbärbestrahlung)

Aus den angeführten publizierten, retrospektiven Studien ist ersichtlich, dass sowohl niedrige Gesamtdosen von 2,5 – 16 Gy als auch höhere Dosen von 20 – 30 Gy zum „Erfolg“ führen können, wobei die Resultate kaum vergleichbar sind, da die Kriterien für einen „Therapieerfolg“ in der Vergangenheit heterogen definiert wurden. So galten „fehlende Progredienz“, „allgemeine klinische Besserung“ oder „Besserung einzelner Symptome“ als Erfolg. Eine endgültige Empfehlung über die Dosierung bzw. Fraktionierung auch hinsichtlich fallweiser orbitachirurgischer Eingriffe (Bindegewebsfibrosierungen erschweren die Orbitafettresektion) kann derzeit noch nicht gegeben werden. In fast allen genannten Publikationen wurden keine Angaben über den Zeitpunkt der Retrobulbärbestrahlung bezogen auf die aktuelle Erkrankungsphase der e. O. gemacht. Eine Niedrigdosistherapie scheint nach Ansicht einiger Autoren wohl eher in der frühen entzündlichen Phase der e. O. wirksam zu sein.

Mit fortschreitender Erkrankung sollten dagegen höhere Dosen eingesetzt werden, um die gleiche Effektivität zu erreichen [37].

Die Dosen von 20 bis max. 30 Gy sind strahlenbiologisch möglich, eine 2. Orbitaspitzenbestrahlung ist nach Erreichen dieser Gesamtdosis nicht möglich. Nebenwirkungen der Bestrahlungen zeigten auch bei 30 Jahren Nachbeobachtungszeit keine erhöhte Tumorinzidenz im Bestrahlungsgebiet [37, 41].

Die Ganzkörper- und Gonadenbelastung ist zu vernachlässigen und liegt in der Größenordnung der natürlichen Strahlenbelastung [98].

Durch spezielle vorab beschriebene Techniken ist die Erzielung höherer Dosen auszuschließen. Radiogene Nebenwirkungen können nur durch unzureichende Technik oder Dosimetriefehler ausgelöst werden [88].

Als gelegentliche Nebenwirkungen der Bestrahlung ist eine temporäre Epilation im mitbestrahlten umschriebenen Hautareal beschrieben worden. Wichtig ist die Ausblendung der Augenlinse welche durch eine geeignete Bestrahlungstechnik nur zwischen 3 - 5 % (maximal 1,0 - 1,5 Gy der Gesamtherddosis) erhalten sollte.

Bei der in der Strahlentherapeutischen Klinik des HELIOS Klinikum Berlin-Buch angewendeten Technik ist eine Gesamtstrahlenbelastung von 0,2 Gy im Mittel für die Linsen zu verzeichnen, die Entstehung einer Katarakt ist bei dieser geringen Dosis ausgeschlossen [46, 57]. Bereits vorhandene altersgemäße Linsentrübungen, dürfen nicht als Folge der Retrobulbärbestrahlung fehlinterpretiert werden [102].

Retinale Spätschäden (ab 50 Gy) konnten im untersuchten Patientengut nicht festgestellt werden, ebenso ist eine Schädigung des Nervus opticus (ab 45 Gy) nicht möglich. Jedoch ist von Pitz, Kahaly et al. 2002 der Verdacht geäußert worden, dass sich möglicherweise eine diabetische oder hypertensive Retinopathie durch eine Retrobulbärbestrahlung verschlechtern würde [36, 41].

Die Gesamtherddosis von 20 Gy bis max. 30 Gy ist somit risikoarm hinsichtlich radiogener Nebenwirkungen.

Neben dem Anlegen der Gesichtsmaske zur präzisen Patientenpositionierung werden auch alle gefährdeten benachbarten Gehirnteile und die Nasennebenhöhlen mit individuell geformten Blei-Satellitenblenden geschützt. Bei der Retrobulbärbestrahlung liegt unmittelbar hinter der Orbitaspitze die Hypophysenregion, welche sich somit im Bestrahlungsfeld befindet. Die angewendeten Dosen schädigen aber auch hier nicht die endokrinen Funktionen des Hypophysenvorderlappens, da sie weit unter der Toleranzdosis (ab 50 Gy) liegen. Die mitbestrahlten Hirnnerven bzw. das allseits angrenzende Hirngewebe werden ebenfalls nicht beeinflusst [91].

Derzeit gibt es keine selektiv spezifische Therapie, so dass das realistische Therapieziel nicht Heilung mit *restitutio ad integrum*, sondern in einer Abkürzung der aktiven Erkrankungsphase durch Inaktivierung des retrobulbären Autoimmunprozesses und in einer Abschwächung unkontrolliert ablaufender fibrogener Effekte besteht [66]. Da die Patienten, welche ohnehin durch die e.O. eine mehr oder weniger ausgeprägte Sicca-Symptomatik aufweisen, während der Strahlenanwendung für 10 bis 15 sec. einen Marker fixieren müssen (einige Patienten blinzeln dabei offenbar zu wenig, der seltene Lidschlag ist schließlich auch typisch bei e. O.-Patienten) beklagen diese Patienten nach der Bestrahlung ein Fremdkörpergefühl mit nachfolgender reflektorisch bedingter Tränensekretion und Blendempfindlichkeit. Einige Patienten assoziieren diese Symptomatik als „nicht vertragene Therapie“ bzw. äußern posttherapeutisch eine Verschlechterung der e. O.-Symptomatik. Deshalb sollten die Patienten vor der Bestrahlung zum häufigen Lidschlag aufgefordert werden und visköse bzw. gelartige Tränenersatzpräparate träufeln, da sonst eine Keratitis punctata entstehen bzw. sich verstärken kann. Somit kann dem Eindruck dieser Patienten begegnet werden, unmittelbar im Anschluss an die Retrobulbärbestrahlung die Behandlung nicht vertragen zu haben. Eine erste Bewertung der Retrobulbärbestrahlung kann frühestens nach 4 – 12 Wochen erfolgen, langfristige Erfolge sind aber erst nach 12 Monaten zu beurteilen [37].

Auf Grund unserer Ergebnisse konnten wir zeigen, dass bei optimaler Therapieführung die alleinige Retrobulbärbestrahlung im aktiven Stadium der e. O. wirksam ist und zu einer zeitlichen Verkürzung der Entzündungsphase führt. Auch in unserem Patientengut ist bei 76 Patienten kein Unterschied im Therapieerfolg zwischen ausschließlich bestrahlten Patienten und denen, die zusätzlich orale Steroide erhalten hatten abzuleiten. Die retrobulbäre Bestrahlung stellt eine wirksame therapeutische Option dar, den Erkrankungsverlauf der e. O. zu stoppen und abzukürzen.

### 5.3.2. Kortikosteroidtherapie

Auch die orale systemische Kortikosteroidtherapie wird kontrovers diskutiert. Als passagerer Kortikosteroidschutz mit einer Prednisolon Gabe von 30- 40 mg/d über 2 Wochen und anschließender ausschleichender Dosierung hat sich diese low dose - Therapie zum Zeitpunkt der definitiven Radiojodtherapie bewährt [4, 49]. In dieser Dosierung sind nur minimale und zu vertretende Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Für viele Autoren ist eine nachfolgende bzw. nach Strumaresektion primär erfolgende, höher dosierte orale Steroidstoß-Therapie weiterhin Standard.

Bei Patienten mit ausgeprägter e. O. finden sich folgende Befürworter der Kombinationstherapie von oralen Kortikosteroiden über 2 – 3 Monate in absteigender Dosierung und Retrobulbärbestrahlung in der Literatur:

**Heufelder** [66]: Bei ausgeprägter, entzündlicher Symptomatik wird orales Prednisolon 40-60 mg mit langsamer Dosisreduktion verabreicht, zusätzliche Retrobulbärbestrahlung bei e.O. Patienten mit frisch aufgetretenen Motilitätsstörungen

**Kahaly** [70]: Kombinationstherapie aus systemischen Glukokortikoiden und der lokalen Bestrahlung der Orbita ist einer Monotherapie deutlich überlegen

**Eckstein/Esser** [41]: Steroidstosstherapie ist Standard, durch Retrobulbärbestrahlung wird eine Besserung der Augenbeweglichkeit erreicht

**Mahlstedt** [82]: Retrobulbärbestrahlung kombiniert mit morgendlicher Kortikosteroideinnahme von 0,5 mg / kg

**Buschmann** [17]: Interdisziplinär abgestimmtes, therapeutisches Vorgehen, Kortikoidkur beginnend mit 48 mg Decortilen oder 1 mg/kg Körpergewicht mit stufenweisem Abbau über die folgenden Wochen und Monate, Protrahierung der Kur bzw. zwischenzeitliche Dosissteigerungen sind einmalig möglich, weitere Verlängerungen der Kortikoidkur sind sinnlos

**Pfluger** et al. [90]: systemische Glukokortikoidgabe in Kombination mit der Retrobulbärbestrahlung, Vergleich zwischen 10 und 16 Gy Herddosis wobei die einmalige Bestrahlungsserie mit 16 Gy bessere Ergebnisse aufwies

**Boergen** [12, 13]: Retrobulbärbestrahlung mit 10 – 20 Gy Gesamtdosis bei aktiver frischer, nicht länger als 6 Monate bestehender e. O. ist Kortison ein fester Bestandteil der Therapie z. B. 100 – 120 mg Fluocortolon während einer Woche, dann Reduktion in Schritten von 10 mg über 6 – 8 Wochen

**Seegenschmiedt** [102]: perorale Glukokortikoide sind sinnvoll bei florider, aktiver e. O. mit rascher Progredienz, mögliche Nebenwirkungen (iatrogenes Cushingsyndrom, gastrointestinale Komplikationen, Stoffwechselstörungen) sind nicht zu unterschätzen, eine Steroidtherapie ist sequentiell vor oder simultan zur Retrobulbärbestrahlung kombiniert der alleinigen Kortikoidgabe überlegen

**Feyerabend** [43]: Radiatio, kombiniert mit einer Kortisontherapie

Orale Kortikosteroidtherapie in absteigender Dosierung länger als 2 – 3 Monate oral gegeben, haben in unserer Therapieführung seit über 15 Jahren immer wieder enttäuscht, so dass wir die orale Kortikosteroidtherapie wenn diese nicht bereits auswärts erfolgte, nur als low dose Therapie zum Zeitpunkt der Radiojodtherapie eingesetzt haben [24]. Durch die low dose Prednisolontherapie wird die sich zwangsläufig ergebende inkonstante posttherapeutische Stoffwechselsituation der Schilddrüse (bei allmählicher Antigenbeseitigung) abgefangen und einer möglichen Progression e. O. vorgebeugt. Nebenwirkungen sind wegen der geringen Dosis zu vernachlässigen. Ein Unterschied im Rückgang des OI zwischen ausschließlich retrobulbärbestrahlten Patienten und denen, die zusätzlich orale Steroide erhalten haben, war nicht feststellbar [93].

Deshalb ist nach der definitiven Schilddrüsentherapie die alleinige Durchführung der Retrobulbärbestrahlung zu favorisieren.

Die beobachteten, zum Teil erheblichen Nebenwirkungen der längerfristig gegebenen oralen Kortikosteroidtherapie sollten nicht gegen eine im Einzelfall nicht einmal erkennbare Regression der e. O. eingetauscht werden. Besonders leiden die Patienten unter der Entwicklung eines Cushing-Syndroms mit Facies lunata und Stammfettsucht, weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind Diabetes mellitus, Hepatopathie und Osteopenie bzw. Osteoporose [48, 70].

Außerdem waren bei vielen insbesondere weiblichen Patienten ohnehin nach Therapie der Hyperthyreose und Beseitigung der catecholaminergen Stoffwechsellaage Gewichtszunahmen zu verzeichnen, die durch die orale Kortikosteroidtherapie noch forciert werden [68]. Einige Patienten wiesen erhebliche Gewichtszunahmen auf. Aus unserer Sicht sind höher dosierte bzw. längerfristige orale Kortikosteroidtherapien möglichst zu vermeiden.

Bei ausgeprägten Befunden, bei Progression der e. O., zu der es unmittelbar nach der definitiven Therapie im Einzelfall kommen kann und bei beginnender Optikuskompression erhielten 6 Patienten 1000 mg Methylprednisolon in physiologischer Kochsalzlösung als hochdosierte Kurzinfusion an 3

aufeinander folgenden Tagen für insgesamt 3 Wochen, so dass insgesamt 9000 – 10000 mg Methylprednisolon appliziert wurde. Bei einem männlichen Patienten konnte ein beginnendes Optikuskompressionssyndrom zur Rückbildung gebracht werden (siehe nachfolgende Kasuistik 2).

Dabei haben wir nach dem von Koshiyama et al. 1994 publizierten Therapieschema behandelt. Nebenwirkungen haben wir nicht beobachtet [48, 77].

Bei 5 von 6 Patienten kam es zu einer sofortigen Regression der e. O. und nach ca. 6 Monaten zu einer nahezu vollständigen Remission. Obligat erfolgten die Kontrolle der Blutzuckerwerte und der Leberwerte.

In der Therapie progredienter hochaktiver e. O. sind Behandlungsversuche mit Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A und Octeotrid mit nicht überzeugenden Erfolgen beschrieben worden [109, 113].

Bis Mitte der 90-er Jahre wurde in unserer Arbeitsgruppe eine Hochdosis-Immunglobulinbehandlung mit Erfolg eingesetzt. Nach einer Latenz von 3 – 6 Monaten kam es zum Stillstand und zur Remission der e. O. Es traten allerdings Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, erhöhte Temperatur, Schüttelfrost bis hin zu Erythem und Ganzkörperexanthem mit Pruritus auf, weshalb bei letztgenannten Symptomen die Therapie abgesetzt werden musste [2, 24, 29, 31, 99].

In den letzten 10 Jahren wurde in mehreren Anwendungsbeobachtungen eine antientzündliche Wirkung für Somatostatinanaloga bei der e. O. beschrieben. In zwei neuen randomisierten Studien konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Somatostatinanaloga und Placebo nachgewiesen werden [41].

Aktuellen Empfehlungen der EUGOGO (European Group of Graves Orbitopathy) sollte beim Vorliegen einer moderaten bis schweren e. O., besonders wenn gleichzeitig hohe Autoimmunparameter zu verzeichnen sind, eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden durchgeführt werden, wobei sich in den vergangenen Jahren die intravenöse Steroidgabe gegenüber der oralen Steroidtherapie wegen der signifikant effektiveren Ansprechrate und der signifikant geringeren Nebenwirkungen durchgesetzt hat [41, 48]. Außerdem sind die Pharmakosten wesentlich geringer im Vergleich mit den zuvor genannten Therapien (Hochdosis-Immunglobulinbehandlung,

Somatostatinanaloga). Es wird empfohlen, vor der intravenösen Hochdosis-Steroidtherapie eine Hepatitis auszuschließen, um unerwünschte Nebenwirkungen wie ein akutes Leberversagen zu vermeiden. Derzeit gängigstes Infusionsschema ist ein wöchentliches Behandlungsintervall mit wöchentlicher i. v.-Gabe von 0,5 g Methylprednisolon in den ersten 6 Wochen, gefolgt von 0,25 g Methylprednisolon in den darauffolgenden 6 Wochen. Wesentlich ist, unerwünschte Nebenwirkungen der Steroide, vor allem Diabetes mellitus, Hepatopathie und Osteopenie/Osteoporose, zu berücksichtigen und zu minimieren. Bei visusbedrohender Optikusneuropathie empfiehlt sich eine tägliche Hochdosis Methylprednisolon-Therapie (z.B. an 3 Tagen in 2 aufeinanderfolgenden Wochen) [48].

#### **5.4. Ophthalmologische Lokalthherapie**

Durch die Autoimmunerkrankung kommt es zu den beschriebenen typischen Veränderungen der vorderen Augenabschnitte: eine vergrößerte Lidspalte durch Zunahme des Exophthalmus und/oder Lidretraktion, außerdem zum seltenen Lidschlag (Stellwag-Zeichen) mit kalkulierbaren nachfolgenden kombinierten Benetzungstörungen. Diese bewirken bzw. verstärken eine oftmals ohnehin bereits bestehende Sicca-Symptomatik. Bei der Diagnose des „Trockenen Auges“ handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung der Tränenflüssigkeit und der Augenoberfläche, die zu Fremdkörpergefühl, Tränenfilminstabilität mit Schädigung der Augenoberfläche und eventuellen nachfolgenden Sehstörungen führen [14, 38]. Die Patienten klagen typischerweise über Epiphora, Augenbrennen, Photophobie und Sehstörungen die im Tagesverlauf durch die Beanspruchung der Augen zunehmen. Lokale Maßnahmen sollten bei Patienten mit e.O. immer ausgeschöpft werden zumal die Grunderkrankung nur allmählich zur Rückbildung gebracht werden kann [14, 45].

Auf die Wichtigkeit einer Therapie mit möglichst unkonservierten Sicca-Präparaten von Beginn des Krankheitsprozesses der e. O. an soll an dieser Stelle besonders hingewiesen werden, besonders bei einer Applikationsfrequenz von mehr als viermal täglich [14, 51]. Durch eine rechtzeitig eingesetzte symptomatische Sicca-Therapie kann, auch wenn noch keine subjektiven Beschwerden vorhanden sind, der Symptomenkomplex konjunktivaler und kornealer Reizzustände (Keratitis punctata superficialis) bei Patienten mit e. O. erheblich verbessert werden. Das Risiko der Entwicklung von Hornhautinfiltraten oder das Ulcus corneae kann dadurch erheblich minimiert bzw. verhindert werden. In dem Patientengut wendeten alle Patienten über den gesamten Zeitraum der Erkrankung, entsprechend der Ausprägung der Befunde, beruflicher Situation und subjektiver Verträglichkeit



Sicca-Präparate an. Auch in der inaktiven Phase der e. O. wurde den Patienten mit oft residualen e. O.-Symptomen (Lidretraktionen, Lidspaltenvergrößerungen u. a.) die Anwendung von Sicca-Präparaten weiterhin empfohlen.

Folgende Faktoren bewirken bzw. verstärken eine Sicca-Symptomatik:

Spezifische e. O.-bedingte Faktoren:

- Oberlid- und/oder Unterlidretraktion mit Vergrößerung der Lidspaltenweite, somit größere Abdampffläche bzw. dadurch erhöhte Verdunstung
- seltener Lidschlag (Stellwag-Zeichen) somit niedrige Blinzelrate [40, 51]

Die genannten Symptome finden sich bereits bei beginnender e. O. und führen zu einem relativen Tränenmangel, die Patienten klagen zunächst über Trockenheitsgefühl, Sandkorn- bzw. Fremdkörpergefühl und Brennen der Augen.

- in der floriden Phase: konjunktivale Reizzustände, teilweise mit Chemosis, hier ist rezidivierendes Tränen typisch
- Auftreten von Binokularstörungen bei einigen Patienten, einschließlich Diplopie, welche ebenfalls zu einer Verstärkung konjunktivaler Reizungen führt
- bei Patienten mit ausgeprägter e. O. und einer Tensionserhöhung werden oft lokale Betablocker verordnet, meistens in konservierter Form, beides die Sicca-Symptomatik verstärkend; falls mehrere Glaukompräparate gegeben werden, kommt es zu einer weiteren Zunahme der Sicca-Symptomatik [38]

Folgende unspezifische oftmals bereits vorhandene Faktoren verstärken u. a. die Sicca-Symptomatik:

- insgesamt unzureichender Refraktionsausgleich
- PC-Tätigkeit mit nicht immer korrekten Arbeitsplatzbedingungen (ungünstige Lichtverhältnisse und Bildschirmabstände)
- Medikamente, welche als Nebenwirkung eine Sicca-Symptomatik bewirken bzw. verstärken, z. B. Einnahme von Kontrazeptiva bei weiblichen Patienten, Antihypertensiva: u. a. Betablocker, oft ist

passager die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten bei Morbus-Basedow-Patienten als Bedarfsmedikation erforderlich

- ungünstige Umwelteinflüsse (Staub und Abgasbelastung)
- Klimaanlage, diese regulieren zwar die Temperatur, bewirken aber Zugluft, was zur Austrocknung der Schleimhäute führt
- Führen eines Kfz mit Klimaanlage bzw. Gebläse
- Zunahmen der Inzidenz von allergischen Erkrankungen (Rhinokonjunktivitis allergica)
- Tragen von Kontaktlinsen
- Zustand nach refraktionschirurgischen Eingriffen
- gleichzeitiges Auftreten von Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

Heute stehen diverse Sicca-Präparate zur Verfügung. Leider ist der therapeutische Effekt der Sicca-Präparate im Rahmen der gesundheitspolitischen Diskussionen zu Unrecht angezweifelt worden. Leider müssen die Kosten der Sicca-Präparate seit 2003 von den gesetzlich versicherten Patienten weitestgehend selbst getragen werden.

Den Patienten empfohlene Präparate waren z. B. Präparate mit Polyvinylalkohol, Povidon, Zellulosederivate und Carbomergele. Bei ausgeprägter e.O. hat sich Vitamin A- Augensalbe als Epithelschutz bewährt. Besonders wirksam sind Kombinationen der genannten Medikamente. Zur Stabilisierung des Tränenfilms ist wegen der kombinierten Benetzungsstörung bei Patienten mit e. O. die Anwendung von Phospholipid-Liposomen-Spray empfehlenswert, dieses ist auch einfach zu handhaben [20]. Durch die Kombination wird versucht, die Eigenschaften der Tränenersatzpräparate besser an die zu substituierende Tränenflüssigkeit anzupassen. Es sollten möglichst unkonservierte Siccapräparate verwendet werden. Nicht intakte Augenoberflächen dürfen nicht noch zusätzlich mit Konservierungsmitteln geschädigt werden. Wegen der besseren Bioadhäsion wurden in Deutschland Carbomergele entwickelt, die sich mittlerweile als wichtige Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten von Benetzungsstörungen etabliert haben. Trotz der dickflüssigen Konsistenz verteilen sie sich schnell auf der Augenoberfläche und entwickeln ein dreidimensionales Maschenwerk mit vielen Hohlräumen und Kanälen, das zwar durchlässig ist, aber auch die gelösten Stoffe zusammenhält. Dadurch wird eine Depotbildung erreicht. Die Tropffrequenz im Vergleich zu oben genannten Präparaten ist geringer. Augensalben stören am Tag durch den Fettanteil den Tränenfilm. Sie bilden eine Sauerstoffbarriere. Außerdem ist nach Applikation eine passagere Visusbe-

einträchtigung durch Schleierbildung zu verzeichnen. Zur Nacht sollten die Augensalben dann verwendet werden, da Hydrogele austrocknen [14, 51]. Eine absolute Indikation zum vornächtlichen Salben ist bei unvollständigem Lidschluss gegeben, wie es bei ausgeprägter Protrusio bulbi und/oder Lidretraktion vorkommen kann. Bei ausgeprägter Chemosis und /oder konjunktivalem Reizzustand hat sich die kurzfristige Gabe von gelhaltigen Kortikosteroiden bewährt. Dabei muss auf ein intaktes Hornhautepithel (negativer Fluoreszeintest) geachtet werden.

## **5.5. Notwendigkeit des posttherapeutisch engmaschig kontrollierten Schilddrüsenstoffwechsels**

Bei Patienten mit einem Rezidiv einer Autoimmunthyreopathie leistet der Nuklearmediziner bzw. SD-Chirurg mit der erforderlichen Herbeiführung der Hypothyreose mit unmittelbar nachfolgender Hormonsubstitution die wichtigste Voraussetzung für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Ebenso wichtig sind die posttherapeutischen engmaschigen Kontrollen des Schilddrüsenstoffwechsels durch den Nuklearmediziner bzw. Endokrinologen.

Häufig ist allein durch Erreichen einer Euthyreose ein Stillstand, nachfolgend eine Besserung der Augensymptome zu erzielen [70].

Die praktische Einhaltung der oben beschriebenen engmaschigen Nachregulierung der Hormonsubstitution gestaltet sich nicht immer einfach. Zur Vermeidung einer Hypothyreose, die sich ungünstig auf den Verlauf der e. O. auswirkt und Rezidive provoziert, müssen unmittelbar nach definitiver Therapie engmaschige fT3-, fT4- und TSH-Kontrollen stattfinden. Die latente Hypothyreose ist klinisch oft nicht erkennbar. Dabei ist zu beachten, dass in einzelnen Fällen der TSH-Spiegel langfristig supprimiert sein kann. Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung ist die TSH-Kontrolle zunächst monatlich, dann vierteljährlich und erst bei konstanter Euthyreose nach circa 2 Jahren eine jährliche TSH-Kontrolle wegen der noch möglichen Entwicklung einer latenten oder manifesten Hypothyreose notwendig. Die Nachsorge sollte lebenslang erfolgen [68].

Posttherapeutische Überdosierungen mit Schilddrüsenhormonen können hyperthyreote Stoffwechselphasen mit einer erneuten Progression der e. O. hervorrufen. [68]. Prummel et al. wiesen nach, dass sowohl Hypo- als auch Hyperthyreosephasen während der thyreostatischen Therapie den Verlauf der e. O. verschlechtern [41]. Eine positive Compliance der Patienten und die ständige Motivation bezüglich der korrekten Medikamenteneinnahme entsprechend der im weiteren Verlauf oft erforderlichen Dosisanpassungen mit Schilddrüsenhormonen besitzt höchste Priorität.

## **5.6. Autoimmunthyreopathien und Nikotinabusus**

Nikotinmissbrauch bewirkt, obwohl pathophysiologisch noch nicht bewiesen, durch Gewebshypoxie bedingt, eine Modulation der Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Zytokine, somit eine Verstärkung der thyreoidalen und orbitalen Symptome [64, 84]. In vitro Versuche konnten zeigen, dass Zigarettenextrakt in Kulturen von Orbitafibroblasten den Effekt des stark inflammatorischen Zytokins II potenziert und auch schon allein zu einer verstärkten Adipogenese und GAG-Produktion führt [35].

In unserem Patientengut von 99 Patienten konnte die Raucheranamnese retrospektiv nur von 75 Patienten erfragt werden. Davon finden sich 59 Patienten (78,7%), die seit dem frühen Erwachsenenalter längere Zeit geraucht haben und zum Zeitpunkt der Erkrankung noch nikotinabhängig waren.

In der Literatur wird eine starke Assoziation zwischen Rauchverhalten und e. O. angegeben. Unter Rauchen mit einer SD-Überfunktion vom Typ Basedow tritt signifikant häufiger auch eine e. O. auf. Je höher die Anzahl der gerauchten Zigaretten desto ausgeprägter ist die e. O. Bezüglich der SD-Überfunktion besteht bei Rauchern eine höhere Rezidivrate nach Absetzen der thyreostatischen Therapie. Nikotinverzicht ist auch für eine Rezidivprävention unabdingbar. Nikotinabusus erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit der Progression einer e. O. nach einer Radiojodtherapie. Weiterhin verringert und verzögert Nikotinabusus auch das Ansprechen auf eine antientzündliche Therapie [30, 35, 56, 64, 66, 102, 114].

## **5.7. Der Verlauf von Autoimmunparametern**

Der Nachweis typischer TSH-Rezeptor-Antikörper bei Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow ist primär zur Diagnosesicherung und in der Verlaufsbeobachtung wichtig, da für die Auslösung dieser Erkrankung die gegen den humanen TSH-Rezeptor gerichteten Antikörper pathogenetisch entscheidend sind. Der Beweis für die Antigenität des TSH-Rezeptor-Antikörpers (TRAK) und die Spezifität der Antikörper konnte bei der Autoimmunhyperthyreose Typ Basedow erbracht werden [41]. Es wurde bereits erwähnt, dass TSH-Rezeptor-Antikörper auch in der in der Orbita gefunden wurden und an Fibrozyten bzw. Fibroblasten und Augenmuskelzellen andocken. Der Verlauf

immunologischer Parameter ist beim TRAK-Wert am aussagekräftigsten. Ein positiver TRAK-Wert findet sich bei nahezu allen e. O.-Patienten mit Morbus Basedow. Die heute zur Verfügung stehenden sehr sensitiven Assays (1. bis 3. Generation, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll), sind einfach verfügbar und kosteneffizient. Der routinemäßige Einsatz erlaubt eine klare Differenzierung zwischen der Immunhyperthyreose und anderen Hyperthyreoseformen. Der 2. Generationsassay hat eine hohe diagnostische Sensitivität (95 – 99 %). Gerding et al. zeigten eine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und Höhe der TRAK Werte bei Patienten mit frischer nicht therapierter e. O. [41]. Khoo et al. berichteten, dass die Prävalenz einer e. O. mit der Höhe der TRAK zunimmt und Eckstein et al. zeigten, dass die Nonresponder auf eine antientzündliche Therapie die höchsten TRAK-Spiegel aufweisen. Es ist sogar möglich TRAK-Schwellenwerte zu berechnen, die das Risiko beschreiben, eine e. O. mit einem leichten oder schweren Verlauf zu entwickeln. In den ersten 4 Monaten nach Beginn einer e. O. lassen sich jedoch nur die leichten Verläufe anhand von TRAK-Werten unter 4,5 U/l identifizieren, hohe TRAK-Werte können in diesem Zeitraum noch mit einem leichten oder schweren Verlauf der e. O. assoziiert sein. Erst wenn die TRAK-Werte nach 6 Monaten nicht unter 9 U/l absinken, zeigt dieser Schwellenwert einen schweren Verlauf der e. O. an. Gleichzeitig gibt ein TRAK-Wert > 10 U/l 6 Monate nach Erstmanifestation der Hyperthyreose einen Hinweis, dass eine Remission der SD Erkrankung unwahrscheinlich wird [41].

Entgegen früherer Auffassung korrelieren die initialen Konzentrationen des TRAK nicht eng genug mit der Prognose der e. O. um allein von der Höhe dieses Parameters differentialtherapeutische Entscheidungen bezüglich der Schilddrüse oder der e. O. abhängig zu machen [66]. Anfänglich hohe TRAK-Werte die im Therapieverlauf nicht oder nur passager abfallen, sind mit einer ungünstigeren Prognose der e. O. assoziiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass die TRAK- Werte neben den genannten funktionell stimulierenden Wirkungen auch immunmodulierende Eigenschaften besitzen, die ebenfalls über den TSH-Rezeptor vermittelt werden [69].

In unserem Patientengut sanken die TRAK-Werte bezogen auf das Gesamtpatientengut im Verlauf kontinuierlich ab. Solitär betrachtet gab es aber 25 Patienten mit nur sehr kleinem Schilddrüsenrest, somit hoher Hormonsubstitution und posttherapeutisch noch lange zu verzeichnender hoher Autoimmunaktivität. Ebenso gab es 8 Patienten mit relativ großem SD-Rest, geringer Hormonsubstitution und posttherapeutisch schnell abfallendem Autoantikörper-Spiegel bis in Normbereiche.

Generell ist nach 12 und auch noch nach 24 Monaten bei den meisten Patienten nach erfolgreicher Behandlung immer noch eine autoimmunologische Aktivität ausgehend vom Schilddrüsenrestgewebe nachweisbar. Persistieren posttherapeutisch im Einzelfall erhöhte Immunparameter, kann mit einem e. O.-Rezidiv gerechnet werden, bzw. wird unter Umständen eine angestrebte Rückbildung der e. O. nicht erreicht. Deshalb wird die Betreuung der Patienten nach einer über 12 Monate hinausgehenden Nachsorge erforderlich [68].

Positive Anti-TPO-Werte (typisch bei Hashimoto Thyreoiditis) und Anti-Tg-Werte haben bei Patienten mit Morbus Basedow eine diagnostisch allenfalls ergänzende Bedeutung.

### **5.8. Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie und Pseudoglaukom**

Die Differenzierung eines Pseudoglaukoms bei e. O.-Patienten zum primären Offenwinkelglaukom (POG) ist oft schwierig. Glaukome sind eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen, denen eine chronische progrediente Schädigung des N. opticus zugrunde liegt. Typisch sind strukturelle Auffälligkeiten an der Papille, der retinalen Nervenfaserschicht und funktionelle Defekte im Gesichtsfeld, die im Endstadium zur Erblindung führen können. Verursacht werden die neuronalen Läsionen durch ein multifaktorielles Geschehen, dass noch nicht in allen Einzelheiten verstanden wird. Zu den pathogenetischen Komponenten zählen vor allem der Augeninnendruck, die okuläre Perfusion und vaskuläre Faktoren [38, 42].

Bei der e.O. entsteht durch retrobulbäre Drucksteigerung eine autoregulatorische physiologische Augeninnendrucksteigerung bedingt durch den erhöhten Abflusswiderstand, das sogenannte Pseudoglaukom [63].

Folgende Aspekte sollten wegen der therapeutischen Konsequenzen bei der Differenzierung bei Patienten mit e. O. bedingtem Pseudoglaukom und POG als mögliche und häufigste separate Zweiterkrankung beachtet werden, vor allem wenn keine ophthalmologischen Vorbefunde vorliegen:

Differentialdiagnose: primäres Offenwinkelglaukom -

Pseudoglaukom bei e.O.

### **Primäres Offenwinkelglaukom (POG)**

### **Pseudoglaukom bei e. O.**

#### **Altersverteilung:**

betrifft ältere Patienten  
ab 40 Jahren steigende Inzidenz

Patienten mit ausgeprägter AIT  
zwischen 35 und 50 Jahren

#### **Symptome:**

äußerlich unauffälliges Auge,  
keine subjektiven Beschwerden

Tensionserhöhung assoziiert mit  
Aufreten einer mehr oder weniger  
ausgeprägten e. O. ,  
außerdem: Tensionserhöhung  
blickrichtungsabhängig durch Augen-  
muskelschwellungen [91]

Tensio > 21mmHg  
Risikokalkulation möglich: 5 wichtigste Faktoren:  
Alter, Tensio, Hornhautdicke, Cup-disc-Ratio,  
Gesichtsfeld [42]

#### **Visus:**

konstant, keine Sehminderung, erst im Endstadium

konstant, keine Sehminderung, erst bei  
beginnendem Optikuskompressions-  
syndrom

#### **Gesichtsfeld:**

im Verlauf der Erkrankung zunächst lange  
keine Relativskotome zu verzeichnen,  
spät: Relativskotome/Skotome,  
die sich langsam entwickeln und stets  
stadienhaft ablaufen [16]

kein Auftreten von Skotomen  
(falls diese auftreten: DD zum  
Optikuskompressionssyndrom, dann  
schnelle Entwicklung dieser mit  
diffusen Gesichtsfeldausfällen und  
Visusminderung)

#### **Fundus:**

idealer Weise zunächst keine pathologische  
Excavation, zu Beginn der Erkrankung auffällige  
Papillenexkavation und Kerben im neuroretinalen  
Randsaum [42, 63]

unauffällige Papille

#### **Therapie:**

Druckregulierung erforderlich bei manifestem  
Glaukom (Festlegung eines Zieldruckes)

sofortiges Ansprechen auf Antiglaukomatosa

Druckeinstellung kontraproduktiv [63]  
eventuell moderate Drucksenkung  
nötig,  
inadäquates Ansprechen auf Antiglau-  
komatosa, oft nur geringe Drucksen-  
selbst bei Therapiekombinationen [91]

Auf die Differenzierung zu weiteren Optikusneuropathien wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Bei intaktem Gesichtsfeld, vollem Visus und normalem Papillenbefund wurde von Hartmann et. al empfohlen, regelmäßige Kontrollen vorausgesetzt, keine antiglaukomatöse Therapie durchzuführen. Senkt man bei erhöhtem intraorbitalen Druck den Augeninnendruck, so erhöht man den Gradienten zwischen retrobulbärem Druck und Augeninnendruck [17, 63]. Der Augeninnendruck bei Patienten mit ausgeprägter e. O. darf deutlich höher angesetzt werden als 20 mmHg. Hinsichtlich der Entwicklung eines Optikuskompressionssyndroms stellen Hartmann et al. eine klare Tendenz zu höheren Druckwerten dar, d. h. je höher der Augeninnendruck, desto höher der prozentuale Anteil der Patienten mit Kompressionsneuropathie. Kann der Augeninnendruck der retrobulbären Drucksteigerung nicht adäquat folgen (erhöhte Druckdifferenz zwischen Augeninnendruck und retrobulbärem Druck), entwickeln die Patienten einen Opticusschaden mit Gesichtsfelddefekten und (gleichzeitiger) Visusminderung. Diese Funktionsverschlechterung entsteht auch bei einigen Patienten mit ausgeprägter e. O., die wie bei einem Glaukom augeninnendrucksenkend behandelt werden und damit die Differenz zwischen Augeninnendruck und retrobulbärem Druck gesteigert wird [63].

In dem beschriebenen Patientengut war keine Augeninnendruckerhöhung bei den Patienten der Kontrollgruppe mit nur geringer e. O. zu verzeichnen, hingegen war bei den 3 Patienten mit Optikuskompressionssyndrom ein Pseudoglaukom zu verzeichnen. Dieses wurde bei den 3 Patienten nicht mit Antiglaukomatosa behandelt.

## **5.9. Orbitachirurgische Eingriffe bei Patienten mit und ohne Optikuskompressionssyndrom**

### **5.9.1. Dekompressionsoperation des Nervus opticus als ophthalmologischer Notfall**

Auch in dem beschriebenen Patientengut entwickelte sich bei 3 Patienten (3 %) ein Optikuskompressionssyndrom, welches operativ entlastet werden musste [83]. Es handelte sich um zwei männliche Patienten und eine weibliche Patientin. Das entspricht den Erfahrungen, dass obwohl 85 % der e. O.-Patienten mit ausgeprägter e. O. weibliche Patienten sind, demgegenüber bei nur 15 %



männlicher Patienten mit ausgeprägter e. O. schwerwiegendere Verläufe zu verzeichnen sind. Das rechtzeitige Erkennen eines beginnenden Optikuskompressionssyndroms hat für den niedergelassenen Augenarzt besondere Priorität in der floriden Phase der e. O. Der Patient ist mit dem Verständnis des gesamten Krankheitsbildes mit allen endokrinologischen und ophthalmologischen Facetten oft überfordert. Deshalb muss dieser angehalten werden, sich bei Sehstörungen/Sehverschlechterungen auch außerhalb der vereinbarten Kontrollen beim niedergelassenen Augenarzt vorzustellen. Infolge der massiven Entzündungssymptomatik, welche bereits sehbeeinträchtigend ist, werden die beschriebenen echten funktionellen Verschlechterungen (Visusminderungen und Gesichtsfeldausfälle) nicht immer sofort als bedrohlich wahrgenommen und damit eine zeitnahe Behandlung verzögert oder sogar verhindert. Augenärztlicherseits darf ein unverhältnismäßig großer Visus- und Gesichtsfeldverfall nicht kleineren Hornhautkomplikationen zugeschrieben und so eine Kompressionsneuropathie übersehen werden.

Es ist möglich, beginnende Gesichtsfelddefekte durch VECP (visuell evozierte kortikale Potentiale) zu erfassen, diese Untersuchungen sind allerdings eher im klinischen Bereich verfügbar.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine beginnende Kompressionsneuropathie werden auch Messungen des Venenabflussdruckes der Vena centralis retinae empfohlen um den erhöhten intraorbitalen Druck zu erfassen. Entwickelt sich eine intraorbitale Drucksteigerung, so überschreitet der intraorbitale Druck den Liquordruck. Den Venenabflussdruck kann man mit Hilfe dynamometrischer Messungen des Venendruckes der Vena centralis retinae (erstmal durch den Göttinger Neurologen M. Baumann beschrieben, nachfolgend durch Meyer- Schwickerath wieder aufgegriffen) nichtinvasiv bestimmen. Bei zeitgleich durchgeführten invasiven Hirndruckmessungen und Messungen des Abflussdruckes der Vena centralis retinae (ZVD, zentraler Venendruck) konnte eine hohe Korrelation beider Messwerte dargestellt werden [44]. Als entscheidendes Kriterium erwies sich bei den Autoren die Differenz zwischen Augeninnendruck und Venenabflussdruck. Überschritt der Venenabflussdruck den Augeninnendruck um mehr als 5 mmHg, entwickelten die Patienten klinisch Zeichen einer Optikuskompression [63]. Der venöse Abfluss aus dem Auge ist nur gewährleistet, wenn der Abflussdruck der Vena centralis retinae den Liquordruck nicht unterschreitet. Als Ursache der Verschlechterung visueller Funktionen bei Drucksteigerungen in der Orbita ist vermutlich nicht nur der reine Kompressionsmechanismus sondern auch eine durch venöse Stase ausgelöste Verschlechterung der Perfusion anzunehmen. Durch die Kombination der Messung des Augeninnendruckes und der Messung des Abflussdruckes der Vena centralis retinae kann man die

Patienten mit bereits eingetretenem oder drohenden Opticusschaden gut selektieren und einer sofortigen täglichen Hochdosis-Methylprednisoloninfusionstherapie bzw. einem dekompressionschirurgischen Eingriff zuleiten [41, 48, 63, 77].

Hinsichtlich der Differenzierung einer beginnenden Kompressionsneuropathie bei e.O. zum fortgeschrittenen Offenwinkelglaukom (als potentielle und häufigste Zweiterkrankung, ophthalmologische Vorbefunde nicht immer vorliegend) müssen folgende Aspekte beachtet werden:

Differentialdiagnose: fortgeschrittenes POG -

beginnendes

Optikuskompressionssyndrom

### **Fortgeschrittenes Offenwinkelglaukom**

### **Optikuskompressionssyndrom**

#### **Alter:**

in der Regel ältere Patienten, Alter des Beginns: 50 bis 60 Jahre, oft längere bekannte Glaukomanamnese

Alter von Patienten mit ausgeprägter e. O.: zwischen 35 und 50 Jahren

#### **Symptome:**

##### **Visus**

Visus konstant, Verschlechterung erst nach langer Zeit im Endstadium der Erkrankung,

parallele Entwicklung von Gesichtsfeld- und Visusverfall

##### **Gesichtsfeld**

glaukomtypische GF-Defekte, stadienhaft ablaufend, unter Therapie langsame Progression der GF-Defekte über Jahre

glaukomuntypische GF-Defekte (diffuse GF-Defekte) schnelle Progression der GF-Defekte

#### **Fundus:**

auffällige Papillenexkavation und Kerben im neuroretinalen Randsaum [42, 63]

physiologische Papillenexkavation, Gefäßstauungen  
selten: Aderhautfalten und Papillenschwellung, wenn vorhanden aber typisch [63]

#### **Therapie:**

Drucksenkung erforderlich

bei beginnenden Ausfällen: i. v.-Megadosis Steroidgabe, bei zunehmenden Ausfällen: Dekompressions- OP

Auf die Differenzierung zu weiteren ophthalmologischen Erkrankungen mit Gesichtsfelddefekten wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

In der Notfallsituation bei Kompression des Nervus opticus muss dieser rasch entlastet werden [41]. Es gibt keine sichere Korrelation zu in CT- und MRT-Befunden beschriebenen Engen im Orbitatrichter und funktionellen Befunden von Gesichtsfelduntersuchung und Visusprüfung. Im MRT und CT ist das sogenannte apical crowding in der Orbitaspitze typisch. Eine Papillenschwellung, Gefäßstauungen unterschiedlichen Ausmaßes sowie Aderhautfalten findet man nur bei der Hälfte der Patienten [41].

Bei zwei Patienten in unserem Patientengut mit Optikuskompressionssyndrom fand sich ein regelrechter Fundus beiderseits, bei einem Patienten waren Gefäßstauungen beiderseits zu verzeichnen. Bei beginnender Optikuskompression hat bei einem Patienten eine Infusionstherapie mit einer Megadosis Methylprednisolon (1000 mg über 10 Tage) eine operative Entlastung verhindern können. Bei 2 Patienten mit Kompressionsneuropathie musste eine knöcherne Dekompression des Nervus opticus durchgeführt werden. Bei beiden Patienten wurde die mediale Orbitawand über einen endonasalen Zugang bis in die Keilbeinhöhle hinein durch HNO-Kollegen entfernt. Nachfolgend erholte sich das Sehvermögen sehr schnell, was als Ausdruck einer intakten Autoregulation der Sehnerven gewertet werden muss. Es wurden die Ausgangsbefunde von Visus und Gesichtsfeld nach 4 bzw. 8 Wochen erreicht. Neben der Entlastungstherapie kam es außerdem zu einem sofortigen Rückgang der ausgeprägten Protrusio bulbi (bei einem Patienten um 3 mm, bei dem zweiten Patienten um 4 mm) und einer Verminderung der Lidspaltenweite bei beiden Patienten. Damit wurde ebenfalls eine sofortige Verbesserung der Ästhetik, somit auch der psychischen Situation der Patienten erzielt. Bei beiden Patienten war postoperativ eine Vergrößerung des bereits bestehenden Schielwinkels zu verzeichnen, womit besonders bei Dekompression der medialen und inferioren Orbitawand gerechnet werden muss. Komplikationen wie Entropium, Liquorfistel, Meningitis, Sinusitis und Geruchsstörungen, wie sie in der Literatur beschrieben werden, konnten nicht verzeichnet werden [41]. Je nach Befundausprägung gibt es weitere endonasale und extranasale Verfahren der knöchernen Dekompression mit oder ohne Entlastung des nasalen Orbitabodens auf die an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll. In der größten bisher veröffentlichten Studie dekomprimierter Patienten wird auch über eine Verbesserung der entzündlichen Weichteilsymptomatik, wahrscheinlich durch den verbesserten venösen Abfluss berichtet [41, 63].

### 5.9.2. Orbitachirurgische Eingriffe zur ästhetischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägtem Exophthalmus

Unter einer optimalen interdisziplinären Therapieführung muss es Zielsetzung sein, die aktive Krankheitsphase zunächst zur Stagnation zu bringen und in die inaktive zu führen. Auch wenn die e. O. diese Phase erreicht hat, ist bei einigen Patienten noch ein vor allem kosmetisch störender, den Patienten stigmatisierenden Exophthalmus oft in Kombination mit periorbitalen Schwellungen und/oder Lidretraktionen vorhanden [62]. Die ästhetisch rehabilitative Indikation nach Ettl gewinnt zunehmend an Bedeutung und wird nach psychologischen Erhebungen von betroffenen Patienten gefordert. Erstmals wurde diese den retrobulbären Fettgewebskörper verkleinernde Operation durch Olivari durchgeführt [86]. Dabei ist bezüglich des Gesamtaspektes der Orbitaregion eine optimale operative Vorgehensweise mit guten vorhersagbaren Ergebnissen bei niedriger Komplikationsrate auszuwählen [78]. Die Verfahren von optisch rehabilitativen Operationen zur Orbitadekompression sind folgende:

1. Dekompression durch Knochenresektion und/oder Segmentverlagerung (Osteoplastik)
2. Dekompression durch Fettgewebsresektion (Lipoplastik)
3. Kombination von 1. und 2. OP-Verfahren (Osteolipoplastik)

Das Ziel besteht darin, dem vermehrten Orbitainhalt Raum durch Erweiterung der knöchernen Begrenzung bzw. durch Volumenreduktion zu geben.

Es wird in Abhängigkeit von der Anzahl der resizierten Wände der Orbita in Einwand-, Zweiwand-, Dreiwand- und Vierwanddekompression differenziert [78].

#### **Einwanddekompression**

Entfernung der lateralen Orbitawand  
Entfernung des Orbitabodens  
Entfernung des kranialen Orbitadaches  
Entfernung der medialen Orbitawand

#### **Autoren**

Dollinger  
Hirsch, Urbanek  
Naffziger  
Sewall

#### **Zweiwanddekompression**

Entfernung des Orbitabodens und der medialen  
Orbitawand (wird auch heute häufig angewendet)

Walsch, Ogura

Entfernung der lateralen und inferioren Orbitawand  
einschließlich des Orbitaringes

Matton

### **Dreiwanddekompression**

Entfernung der medialen, inferioren und lateralen Orbitawand Tessler

weiterführende Osteotomie des Infraorbitalrandes, der lateralen Orbitawand und weiter Teile des Supraorbitalrandes (auch dieses OP Verfahren wird häufig angewendet) Wolfe

### **Vierwanddekompression**

Partielle Entfernung aller vier Orbitawände über einen transkonjunktivalen Zugang Kennerdell-Maroon

Weniger invasive OP- Verfahren, die nur noch selten eine dekompensionschirurgisch bedingte Motilitätsstörung auslösen, sind für die Patienten wichtig. Aus der Literatur geht hervor, dass bei einer lateralen Dekompression bei weniger als 2 % der Patienten eine chirurgisch induzierte Diplopie auftritt [62]. Außerdem lässt sich das klinisch schwer klassifizierbare Kompartmentsyndrom (Gesamtheit von retro- und parabulbären Missempfindungen, wie Druckgefühl, Schmerzen bei Augenbewegungen und Motilitätsstörungen), das zu unspezifischen Beschwerden führt aber für den Patienten oft belastend sind, in einem hohen Prozentsatz beseitigen. Bei den anderen osteoplastischen operativen Verfahren treten postoperativ deutlich häufiger Doppelbilder auf, die präoperativ nicht bzw. nur geringfügig vorhanden waren. Besonders oft ist die iatrogene Diplopie nach transantraler oder endonasaler Dekompression zu verzeichnen. Diese entsteht durch Verlagerung der Muskulatur in die entstandene Lücke. Durch die modifizierte laterale Dekompression nach Dollinger wird eine Exophthalmusreduktion von durchschnittlich 2,0 – 5,0 mm und eine funktionelle und ästhetisch gute Rehabilitation beschrieben [62].

Aus der Literatur geht hervor, dass bei lateraler Dekompression keine Korrelation zwischen der Menge des entfernten Orbitafettgewebes und dem Ausmaß der Exophthalmusreduktion zu verzeichnen ist [62]. Es gibt Operateure die eine Korrelation zwischen Volumenentfernung des Fettgewebekörpers und Exophthalmusreduktion feststellen.

Wenn der Prolaps des orbitalen Fettgewebes im Vordergrund steht und weniger der Exophthalmus kann die Lidschwellung an Ober- und Unterlidern durch eine transpalpebrale Fettgewebsresektion beseitigt werden. Diese OP-Methode wurde 1991 von Olivari eingeführt. Hierbei wird auch eine geringfügige Exophthalmusreduktion erreicht [41]. Selten tritt durch die genannten Operationen ein Retrobulbärhämatom auf, welches wegen Erblindungsgefahr sofort entlastet werden muss.

In unserem Patientengut wurde bei 15 Patienten eine transkonjunktivale infraokuläre Orbitafettgewebsresektion (Lipoplastik) mit ästhetisch gutem Erfolg vorgenommen. Über diesen operativen Zugang wird die Entfernung von 60 – 70 % der zu erwartenden Fettgewebismenge erreicht [78].

### **5.10. Therapie der binokularen Diplopie**

Unter Diplopie versteht man Doppeltsehen, die Wahrnehmung zweier nebeneinander, übereinander oder schräg liegender Bilder eines Gegenstandes [16]. Diese können bereits in Primärposition (Geradeausblick) oder nur bei Blickbewegungen (Auf-, Ab-, Seitblick) vorhanden sein.

Von den 99 Patienten mit e. O. wiesen 8 Patienten ein Doppelbild bei Blickbewegungen auf, 14 Patienten hatten eine binokulare Diplopie bereits in Primärposition, alle Patienten sind retrobulbär bestrahlt worden. Die 8 erstgenannten Patienten mit Diplopie bei Blickbewegungen führten zur Vermeidung von Doppelbildern automatisch mehr bzw. ausgiebigere Kopfwendebewegungen bedingt durch die eingeschränkte Bewegungsfreiheit der Bulbi durch. Bei diesen Patienten ist das Feld des binokularen Einfachsehens (BES) verkleinert.

Bei den 14 Patienten mit Diplopie in Primärposition erfolgte zunächst eine Therapie mit Prismenfolien [45, 55]. Prismengläser können in der floriden Phase der e. O. praktisch nicht verordnet werden, wegen der sich im Betrag der Prismendioptrien und der Achsenlage ändernden Werte. Die Ordination einer Primenbrille wäre in dieser Erkrankungsphase wegen der hohen Kosten für den Patienten nicht realisierbar. Da oft höhere Prismenfolienwerte nötig sind, klagen die meisten Patienten anfänglich über die Visusminderung durch die Folie, sind dann aber dankbar für die Beseitigung des störenden Doppelbildes bzw. der Kopfzwangshaltung.

Das Ergebnis (Abb. 19 – 22) zeigt, dass der Musculus rectus inferior, der Musculus rectus medialis und der Musculus rectus superior signifikant größere Augenmuskeldurchmesser gegenüber dem Musculus rectus lateralis aufweisen. Die Signifikanz war zu allen Zeitpunkten nachweisbar, sowohl bei der Bestimmung der Ausgangswerte bzw. zum Zeitpunkt der SD-Therapie als auch nach 6 Monaten, nach einem Jahr und nach zwei Jahren. Der Musculus rectus inferior, der Musculus rectus medialis und der Musculus rectus superior sind für den gesamten Sehvorgang in Ferne und Nähe am wichtigsten und somit am meisten beansprucht und dürften die meisten Muskelfasern aufweisen. Die Musculi recti laterales sind beim Sehvorgang nicht so beansprucht, Kopfwendebewegungen zur Seite

kompensieren zudem die Beanspruchung dieser Muskeln. Da Muskeldicke und Blutversorgung der Augenmuskeln korrelieren (entsprechend des Prinzips das Bau und Funktion eine Einheit bilden), also je mehr Muskelfasern desto besser ist die Durchblutung und Autoimmunthyreopathien überwiegend humoral vermittelt werden, ist es nachvollziehbar, dass der Musculus rectus inferior, der Musculus rectus medialis, und der Musculus rectus superior ausgeprägter verändert sind als der einen geringeren Durchmesser aufweisende Musculus rectus lateralis. Die (anzunehmende) bessere Blutversorgung des Musculus rectus inferior, medialis und superior vermittelt anteilmäßig höhere Konzentrationen an den vielfältigen Mediatoren in der komplexen autoimmunologischen Entzündungsreaktion, welche die Muskelschwellungen bewirken. Nach der Gesamttherapie ist durch die Augenmuskelsonografie ein kontinuierlicher Rückgang der Augenmuskeldicken innerhalb eines Jahres zu verzeichnen [61]. Durch die Augenmuskelsonografie ist eine individuelle Verlaufskontrolle der Augenmuskeldicken möglich.

Bei Patienten mit Musculus rectus inferior-Schwellung bzw. Fibrose muss unterschieden werden zwischen einer völlig symmetrischen Schwellung/Fibrosierung der Musculi recti inferiores, dabei besteht je nach Ausmaß der Augenmuskelveränderung ein relativ großes BES-Feld und einer asymmetrischen Veränderung der Musculi recti inferiores. Hier führen bereits geringe Asymmetrien der Muskelveränderungen zu einer vertikalen Schielabweichung mit Diplopie und kompensatorischer Kopfwangshaltung nach oben (Kinnhebung), was zu einem relativ kleineren BES- Feld führt. [40].

Patienten mit Musculus rectus medialis-Fibrosen nehmen Kopfwangshaltungen zur betroffenen Seite hin ein. Oftmals haben die Patienten mit den beschriebenen Augenmuskelveränderungen nachfolgend Halswirbelsäulenprobleme und beklagen dann Schmerzen im Nacken bis hin zu Kopfschmerzen, weshalb der Ausgleich mit Prismenfolien bis zu augenmuskelchirurgischen Endversorgung hin wichtig ist.

Die Basis der Augenmuskelchirurgie bei der e. O. ist die Rücklagerung fibrosierter verkürzter und vermindert dehnbarer Augenmuskel [34]. In der Literatur wird beschrieben, dass bei 2/3 der Patienten eine Schielstellung durch eine einfache Rücklagerung nur eines Augenmuskels (des Musculus rectus inferior oder des Musculus rectus medialis) behoben werden kann. Für die kombinierten Musculus rectus inferior- und Musculus rectus medialis-Rücklagerungen lässt sich für die vertikale Schielwinkelkorrektur die Rücklagerungsstrecke anhand des präoperativ gemessenen Fernwinkels nicht genau genug berechnen, die Folge sind mögliche Unterkorrekturen.

Für die horizontale Schielwinkelkorrektur scheint dagegen eine Vorausberechnung aufgrund der guten linearen Korrelation möglich, weshalb die horizontalen Schielwinkel zuerst korrigiert werden

sollten, wobei aus der Literatur hervorgeht, dass überraschenderweise auch kleine vertikale Schielstellungen (bis 5 Grad) verschwinden [34].

Aus unserem Patientengut wurden nach ca. einem Jahr 13 Patienten zum augenmuskelchirurgischen Eingriff überwiesen, nachdem orthoptische Befundstabilität zu verzeichnen war. Bei den 7 Patienten, die eine einseitige Musculus rectus inferior-Rücklagerung erhielten, war keine weitere Schieloperation notwendig, der postoperative Schielwinkel betrug  $0^\circ$ . Bei Patienten nach Dekompression ist eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Motilitätseinschränkung von 50 – 70 % wesentlich häufiger als deren Neuauftreten von 4 – 10 % [32, 41]. Schielwinkelkorrekturen nach Optikusdekompression sind schwieriger, da diese Patienten oft große Schielwinkel und häufiger auch Kombinationen (horizontal, vertikal, zyklorotorisch) und eine erheblich eingeschränkte Augenbeweglichkeit aufweisen. In der Literatur wird beschrieben, dass auch bei der Schielwinkelkorrektur nach Orbitadekompression einfache Augenmuskelrücklagerungen im Vordergrund stehen [33].

Auch in unserem Patientengut gab es 2 Patienten die dekompressionschirurgisch versorgt werden mussten und bei denen postoperativ eine Vergrößerung des Schielwinkels zu verzeichnen war.

Ziel der Augenmuskelchirurgie bei den e. O.-Patienten mit Diplopie ist es, eine bestmögliche Normalisierung der Bulbusbeweglichkeit und ein zentral orientiertes Feld des binokularen Einfachsehens und eine nur sehr geringe Doppelbildwahrnehmung bei Blickbewegungen durch symmetrische Bulbusbeweglichkeit zu erreichen. Es gilt die Kopfzwangshaltung zu beseitigen, sowie eine ästhetische Verbesserung zu erzielen. Ein doppelbildfreies zentrales Blickfeld von  $20^\circ$  ist für die Fahrtauglichkeit von PKW-Fahrern notwendig. Ein solches lässt sich bei den meisten Patienten auch nach einer Dekompression erlangen. Der Zeitpunkt der Augenmuskeloperation sollte ein halbes Jahr nach der Schilddrüsentherapie und nachfolgenden Retrobulbärbestrahlung nicht unterschreiten [40].

Es gibt aber auch Autoren, die bezüglich des optimalen Zeitpunktes und auch der Technik der Schieloperation erstaunlicherweise keine deutlich anderen bzw. schlechteren postoperativen Langzeitergebnisse aufweisen. In einer Studie von Coats et al., die bei 8 Patienten überwiegend aus beruflichen Gründen eine Schieloperation zu einem Zeitpunkt durchführten, bei welchem der Motilitätsbefund noch nicht stabil war, erlangten 50 % postoperativ dauerhaft ein brauchbares Feld des BES ohne Kopfzwangshaltung [19, 33, 92].



### **5.11. Lidchirurgische Eingriffe bei Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie**

Die Lidretraktion (gemeinsam mit der Protrusio bulbi und der Schielstellung der Augen) sind für die e. O.-Patienten die ästhetisch störendsten Merkmale, die im vorliegenden Patientengut außerdem bei einigen Patienten zu Lidschlußstörungen führten. Bei e. O.-Patienten grenzt oft das Oberlid in Primärposition an den oberen Hornhautrand an. Der Blick dieser Patienten wirkt durch die Lidretraktion infolge von Schwellung und/oder Fibrose des Lidhebers bereits starr. Bei weiterer Fibrosierung wird bis zu 3 mm Sklera oberhalb seltener unterhalb der Hornhaut sichtbar, diese Ausgeprägtheit wurde in den älteren medizinischen Lehrbüchern als „Glotzauge“ bezeichnet. Unter dem veränderten Gesichtsausdruck, auf den die Patienten oft auch angesprochen werden, kommt es zu einem großen psychischen Leidensdruck. Durch die Oberlidretraktion mit Erweiterung der Lidspalte kann ein Exophthalmus vorgetäuscht werden. Die Fibrose des Musculus levator palpebrae bewirkt das Zurückbleiben des Oberlides beim Abwärtsblick, als sog. Graefe-Zeichen beschrieben.

Abzugrenzen sind hiervon Patienten mit Pseudooberlidretraktionen, die in der Normalbevölkerung vorkommen. Bei diesen Patienten bewegt sich das Oberlid beim Blick nach unten mit abwärts. Die Unterscheidung ist wichtig wegen der therapeutischen Konsequenzen [13].

Abschließende lidchirurgische Eingriffe stehen am Ende der operativen Therapie mit dem Ziel der Reduktion von Benetzungsstörungen und der Wiederherstellung eines normalen Aussehens [32].

Bei Auswertung des Patientengutes konnte nach erfolgter Gesamttherapie insgesamt ein Rückgang der Lidretraktionen festgestellt werden. In Einzelfällen wurde trotz Abnahme des Orbitopathieindex eine Zunahme der Oberlidretraktion durch Fibrosierung des Oberlidhebers festgestellt.

In dem Patientengut gab es acht Fälle, in denen e. O.-Patienten keine, bzw. eine nur geringfügige Protrusio bulbi, dafür aber eine ausgeprägte Lidretraktion aufwiesen. Ebenso fanden sich drei Patienten mit ausgeprägter Protrusio ohne bzw. mit nur geringfügiger Lidretraktion. Häufiger und ausgeprägter ist die Oberlidretraktion, die noch störender für den Patienten ist, wenn Seitendifferenzen vorhanden sind.

Folgende Faktoren spielen bei der Lidretraktion eine Rolle:

- Überaktivität des Müller- Lidhebers durch vermehrte sympathische Stimulation [91]
- vermehrter Muskelzug des Musculus levator palpebrae und des Musculus rectus superior durch Volumenzunahme in der aktiven Phase und/oder Fibrose oder Kontraktur (Die Sehnenscheiden beider Muskeln sind entlang des Verlaufs des Musculus rectus superior verwachsen) [17, 41].

Die echte Oberlidretraktion mit Zunahme bei Abblick kann mit einer operativen Lidverlängerung gebessert werden, diese erfolgte bei 3 Patienten aus dem Patientengut.

Einige Autoren empfehlen bei ausgeprägter Oberlidretraktion zur Überbrückung der Zeit, bis eine operative Lidkorrektur möglich wird, eine transkonjunktivale Injektion von Botulinustoxin A in den M. tarsalis (Müller) direkt hinter dem Tarsusoberrand [41]. In unserem Patientengut wurde bei keinem Patienten Botulinustoxin angewendet.

Bei gering ausgeprägter Lidspaltenerweiterung kann eine laterale Tarsorrhaphie nach Elschning durchgeführt werden (erhielt einer unserer Patienten). Somit wird auch der Exophthalmus kaschiert [40].

Es gibt auch Fälle von ausgeprägter ausschließlicher Unterlidretraktion, wobei dann stets eine Protrusio bulbi zu verzeichnen ist. Hier scheint ebenfalls eine sympathische Überaktivität eine Rolle zu spielen, wichtiger ist jedoch die Fibrose des Musculus rectus inferior, die über das kapsulo-palpebrale Band die Retraktion mitbewirkt.

Hinsichtlich der Korrektur der Unterlidretraktion wird die Unterlidanhebung u.a. durch Interponate (z. B. Sklerastreifen, ca. 6 – 8 mm Breite) durchgeführt, diese Methode wurde bei einem unserer Patienten angewendet [32, 41].

Bei ausgeprägtem Exophthalmus, der zu einer Lidspaltenerweiterung führt und ausgeprägter Ober- und Unterlidretraktion sollte dieser mit einer orbitachirurgischen Operation verringert werden [41].

Bei zwei Patienten aus unserem Patientengut erfolgte wegen eines Optikuskompressionssyndroms eine endonasale Dekompression mit Entfernung der medialen Orbitawand, nachfolgend war neben der Beseitigung des Exophthalmus auch die Lidspaltenweite normalisiert.

## 6. Kasuistiken

### 6.1. Kasuistik 1

Bei der 1937 geborenen, 1,60 m großen und 61 kg schweren Patientin K. H. (Patient 27807) trat 1993 erstmalig ein sich spontan rückbildender Hyperthyreoseschub auf. Ab November 1998 bis März 1999 wurde ein Hyperthyreosereizidiv (zuletzt) mit 5 mg Thiamazol thyreostatisch behandelt. Seit 1988 war ein medikamentös gut regulierter Hypertonus bekannt, zu keinem Zeitpunkt erfolgte Nikotinabusus.

Folgende Laborwerte lagen unter 5 mg Thiamazol Ende Februar 1999 vor:

ft3	9,1	pmol/l	(2,5 – 10,0 pmol/l)
ft4	142	nmol/l	(58 – 154 nmol/l)
TSH	0,02	mU/l	(0,3 – 4,0 mU/l)
Tg	33,0	ng/ml	Recovery 11%
Anti-TPO	2056	kU/l	(< 50 kU/l)
Anti-Tg	525	kU/l	(< 50 kU/l)
TRAK	20,1	U/l	(< 9 U/l)

US-Sonografie: normal große SD von 15,5 ml ( rechts 6,3 ml, links 9,2 ml)

für Immunopathie typisches diffus echoarmes Reflexionsmuster

Szintigramm: Tc <sup>99</sup>: normal große SD mit hochgradig gesteigertem Trapping von 10,7 %  
wie bei Immunhyperthyreose

Diagnose: Struma diffusa, Immunhyperthyreose Typ Basedow

Wegen des trotz thyreostatischer Therapie weiterhin supprimierten TSH bei Vorliegen eines Hyperthyreosereizidivs und der Entwicklung einer e. O.-Symptomatik mit Lidretraktion und periorbitalen Weichteilschwellungen erfolgte am 01.04.1999 eine Radiojodtherapie mit 600 MBq Radiojod. Im Juni 1999 trat die Hypothyreose ein, die mit 75 ug LT4 substituiert wurde, anschließend war die Patientin euthyreot. Nachfolgend stiegen die Immunparameter weiterhin an.

Folgende Laborwerte wurden im Juni 1999 ermittelt:

ft3	2,7	pmol/l	(2,5 – 10,0 pmol/l)
ft4	23,0	nmol/l	(10 – 25 pmol/l)
TSH	6,7	mU/l	(0,3 – 4,0 mU/l)
Tg	33,0	ng/ml	Recovery 110 %
Anti-TPO	2476	kU/l	(< 50 kU/l)
Anti-Tg	419	kU/l	(< 50 kU/l)
TRAK	29	U/l	(< 9 U/l)

4 Monate danach nahm die e. O. zu, die sich nachfolgend zum Problemfall entwickelte mit Tränen, Photophobie, Zunahme der Oberlidretraktion, Zunahme der Protrusio bulbi, retrobulbärem Druckgefühl und zunehmender periorbitaler Schwellung. Die Hertelwerte stiegen beiderseits von RA 17, 5/ LA 18 mm (Basis 106), gemessen im März 1999 auf 20 mm beiderseits an.

Folgende verbreiterte Augenmuskeln wurden in der Sonografie dargestellt:

rechtes Auge		linkes Auge	
Musculus rectus inferior	4,93 mm	Musculus rectus inferior	4,9 mm
Musculus rectus medialis	5,24 mm	Musculus rectus medialis	5,33 mm
Musculus rectus superior	4,99 mm	Musculus rectus superior	5,02 mm
Musculus rectus lateralis	4,0 mm	Musculus rectus lateralis	4,03 mm

Wegen der deutlichen Entzündungszeichen und den positiven Immunparametern wurde nach engmaschiger Stoffwechselkontrolle und Dosisanpassung des Schilddrüsenhormons im September 1999 eine Retrobulbärbestrahlung mit 20 Gy Gesamtdosis durchgeführt. Im Januar 2000 waren die Autoimmunparameter deutlich rückläufig aber noch immer erhöht.

Folgende Schilddrüsenparameter wurden festgestellt:

fT3	5,6	pmol/l	(2,5 – 10,0 pmol/l)
fT4	18,7	pmol/l	(10 – 25 pmol /l)
TSH	0,32	mU/l	(0,3 – 4,0 mU/l)
Anti-TPO	1041	kU/l	(< 50 kU/l)
Anti-Tg	134	kU/l	(< 50 kU/l)
TRAK	32,4	U/l	(< 9 U/l)

Es kam zunächst zum Stillstand, anschließend zum allmählichen Rückgang der e. O. Nach einem Jahr waren noch ausgeprägte Ober- und Unterlidschwellungen und ein nächtlich unvollständiger Lidschluss vorhanden.

Die Augenmuskeldicken der Kontrollsonografie vom 04.05.2000 ergaben folgende Werte:

rechtes Auge		linkes Auge	
Musculus rectus superior	4,70 mm	Musculus rectus superior	4,40 mm
Musculus rectus medialis	4,65 mm	Musculus rectus medialis	4,34 mm
Musculus rectus inferior	4,34 mm	Musculus rectus inferior	4,30 mm
Musculus rectus lateralis	3,30 mm	Musculus rectus lateralis	3,20 mm

Alle Augenmuskeln wiesen nach der gesamten Behandlung geringere Muskeldicken auf.

Am 30.06.2000 wurde zunächst eine Oberlidplastik mit transpalpebraler Fettgewebsresektion, am 28.02.2001 eine Blepharoplastik beider Unterlider durchgeführt. Postoperativ wurde sowohl funktionell als auch kosmetisch ein sehr gutes symmetrisches Ergebnis erzielt. Mit dem Abfall der Hertelwerte auf bds. 17 mm/106 wurden die Ausgangswerte und auch eine kleinere Lidspaltenweite erreicht. Während der gesamten Therapie wurden Sicca-Präparaten angewendet.

#### Beurteilung der Kasuistik 1:

Bei der oben genannten Patientin war die e. O. auch nach der Radiojodtherapie trotz der low dose Prednisolontherapie zunächst progredient. Da trotz rasch erreichter Euthyreose die Immunparameter hochpositiv waren, hohe Augenmuskeldicken vorhanden waren, ausgeprägte Ober- und Unterlidschwellungen und eine beidseitige Protrusio bulbi bestanden, lag die Indikation zur Retrobulbärbestrahlung vor, welche ein halbes Jahr nach der Radiojodtherapie mit gutem Erfolg durchgeführt wurde. Zuletzt, ein halbes Jahr nach der Retrobulbärbestrahlung, erfolgten die transpalpebrale Fettgewebsresektion und die lidkosmetischen Operationen. Wegen der noch zwei Jahre posttherapeutisch erforderlichen Dosisanpassung mit Schilddrüsenhormon und der zwar rückläufigen aber immer noch erhöhten Immunparameter haben wir der Patientin geraten, weiterhin in Schilddrüsenkontrolle zu bleiben.

## 6.2. Kasuistik 2

Der (asiatische) Patient D. D. (Patient 36337) erkrankte im Herbst 2000 an einer Immunhyperthyreose Typ Basedow. Gleichzeitig entwickelte sich das Vollbild einer e. O. mit konjunktivalem Reizzustand, Epiphora, Photophobie, Oberlidretraktion, zunehmender Protrusio bulbi und Doppelbildern bei Blickbewegung nach links. Es bestand primär ein linksseitiger Strabismus convergens mit geringer Amblyopie, die korrigierten Visuswerte lagen rechts bei 1,0 und links 0,7 (Zahlen). Die Hertelwerte betrugen im Dezember 2001 beiderseits 22,5 mm (Basis 107). Der Blutdruck lag bei dem leptosomen Patienten mit 118/76 mmHg im Normbereich, die Pulsfrequenz war mit 124/Minute erhöht. Anamnestisch war zu erheben, dass der Patient einen kleinen Imbissstand leitete. Der Patient wirkte unglaublich getrieben und konnte sich keinen Arbeitsausfall in seinem kleinen Geschäft leisten.

Folgende Laborbefunde konnten am 14.12.2001 unter der Therapie mit 100 mg Propylcil erhoben werden:

fT3	5,1	pmol/l	(2,5 – 10,0 pmol/l)	
fT4	12,0	pmol/l	(10 – 25 pmol/l)	
TSH	0,04	mU/l	(0,3 – 4,0 mU/l)	
Tg	82	ng /ml	(2 – 70 ng/ml)	Recovery 82 %
Anti-TPO	449	kU / l	(< 50 kU/l)	
TRAK	15	U/l	(< 9 U/l)	

Folgende Sonografie-Werte der Schilddrüse wurden präoperativ festgestellt: SD-Vergrößerung auf 35,1 ml, der rechte Lappen betrug 19,4 ml, der linke Lappen 15,7 ml. Nach 1½ jähriger thyreostatischer Therapie fand sich ein relativ homogenes, echonormales Reflexionsmuster. Das Szintigramm ergab eine Vergrößerung der Schilddrüse mit intensiver homogener Speicherung, pathognomonisch für Immunhyperthyreose Typ Basedow mit gesteigertem Trapping von 5,9 %. Wegen der ausgeprägten e. O. bei latenter Hyperthyreose und der Einengung der Trachea erfolgte am 07.02.2002 eine nearly total-Resektion der Schilddrüse. Postoperativ fand sich ein kleiner Schilddrüsenrest, es waren keine Kehlkopffunktions-oder Kalziumstoffwechselstörungen zu verzeichnen. Die Hypothyreose trat nach einem Monat ein, der TSH-Wert vom 12.03.2002 betrug 16,3 mU/l. Es erfolgte die Thyroxinsubstitution mit 150 µg pro Tag. Unter dieser Therapie wurde ein euthyreoter Stoffwechselzustand aufrechterhalten, wobei steigende Autoimmunparameter zu verzeichnen waren.

Am 04.04. 2002 konnten folgende Laborbefunde erhoben werden:

fT3	6,2	pmol/l	(2,5 – 10,0 pmol/l)	
fT4	19,3	pmol/l	(10 – 25 pmol/l)	
TSH	0,21	mU/l	(0,3 – 4,0 mU/l)	
Tg	1,9	ng/ml	(2 – 70 ng /ml)	Recovery 96 %
Anti-TPO	1262	kU/l	(< 50 kU/l)	
Anti-Tg	232	kU/l	(< 50 kU/l)	
TRAK	18	U/l	(< 9 U/l)	

Die e. O. war unter der bisherigen Behandlung weiterhin progredient mit Zunahme der Lidretraktion, des Exophthalmus, der periorbitalen Schwellungen, Fremdkörpergefühl, Blendung, retrobulbärem Druck und Doppelbildern jetzt bereits bei Geradeausblick. Die Hertelwerte betrugen im April 2002 beiderseits 25 mm (bei gleicher Basis). Es erfolgte vom 17.04. bis 02.05. 2002 eine Retrobulbärbestrahlung. Die Gesamtdosis betrug 19,8 Gy in 11 Fraktionen. Trotz des geringen Schilddrüsenrestes war die e. O. weiterhin allmählich progredient mit hohen Autoantikörpertitern.

Die Sonografie der Augenmuskeln vom September 2002 ergab eine weitere Muskelverbreiterung der Augenmuskeln im Vergleich zum April 2002 auf folgende Werte:

	4/2002		9/2002	
	rechtes Auge		linkes Auge	
Musculus rectus superior	5,5 mm	5,4 mm	5,9 mm	5,9 mm
Musculus rectus medialis	4,6 mm	5,1 mm	5,3 mm	5,2 mm
Musculus rectus inferior	5,9 mm	5,5 mm	5,6 mm	5,6 mm
Musculus rectus lateralis	4,1 mm	4,0 mm	4,3 mm	4,4 mm

Ophthalmologisch entwickelte sich im September 2002 ein Optikuskompressionssyndrom mit geringfügiger Visusverschlechterung von Visus 1,0 auf 0,8 partiell – 0,7 am rechten und von 0,7 auf 0,5 (Zahlen) am linken Auge und beginnenden Relativskotomen im Gesichtsfeld. Die Papillen waren vital und scharf begrenzt, der Augenhintergrund insgesamt unauffällig.

Nachfolgend erhielt der Patient Hochdosis-Methylprednisoloninfusionen (insgesamt 10 Infusionen mit je 1000 mg). Außerdem erfolgte eine Dosisanpassung der Schilddrüse auf 175 µg L-Thyroxin pro Tag. Anschließend kam es zum Funktionsanstieg auf die ophthalmologischen Ausgangswerte und nach 3 Monaten zu einem Abfall der Hertelwerte auf beiderseits 23 mm, Basis 107. Die Augenmuskeldicken waren ebenfalls rückläufig. Im Ultraschall A-Bild ist eine Verringerung der Muskeldicken der Augenmuskeln zu erkennen:

	1/2003	
	rechtes Auge	linkes Auge
Musculus rectus superior	4,7 mm	4,7 mm
Musculus rectus medialis	4,4 mm	4,0 mm
Musculus rectus inferior	4,5 mm	4,5 mm
Musculus rectus lateralis	3,9 mm	3,4 mm

In der Folgezeit waren ebenfalls die periorbitalen Schwellungen rückläufig, wie auch der gesamte Entzündungszustand. Der Patient wendete weiterhin Sicca-Präparate an. Es bestand kein Fremdkörpergefühl, kein Tränen und kein retrobulbärer Druck mehr. Seitens des Patienten wurde weiterhin eine Photophobie angegeben bei gleichzeitig vorhandener beginnender Katarakt.

Gleichzeitig waren die Autoantikörpertiter rückläufig. Doppelbilder waren noch vorhanden.

Folgende SD-Parameter fanden sich am 18.11.2003:

fT3	4,7	pmol/l	(2,5 – 10,0 pmol/l)
fT4	14,1	pmol/l	(10 – 25 pmol/l)
TSH	0,22	mU/l	(0,3 – 4,0 mU/l)
Tg	1,8	ng/ml	(2 – 70 ng /ml) Recovery 100 %
Anti-TPO	378	kU/l	(< 50 kU/l)
Anti-Tg	41	kU/l	(< 50 kU/l)
TRAK	9	U/l	(< 9 U/l)

Nach Feststellung eines konstanten orthoptischen Befundes wurde im Oktober 2003 eine kombinierte Konvergenz-OP (Musculus rectus medialis Rücklagerung um 6mm und M. rectus lateralis Resektion um 6 mm) durchgeführt, die zur Beseitigung der Diplopie führte.

#### Beurteilung der Kasuistik 2:

Bei dem Patienten bestand während der gesamten Behandlungsphase nach der nearly-total-Resektion der Schilddrüse unter Schilddrüsenhormonsubstitution ein euthyreoter Stoffwechselzustand. Trotz des kleinen Schilddrüsenrestes und der nachfolgend durchgeführten Retrobulbärbestrahlung entwickelte sich ein beginnendes Optikuskompressionssyndrom, das erfolgreich mit Hochdosis-Methylprednisoloninfusionen behandelt werden konnte. Bei männlichen Patienten mit einer ausgeprägten e. O. ist, trotz ausreichend ablativer Therapie mit nachfolgender Euthyreose unter der Substitutionstherapie, eine hohe Aufmerksamkeit hinsichtlich weiterer Progredienz der e. O. geboten, besonders, wenn weiterhin ein Nikotinabusus und eine hohe berufliche Arbeitsanforderung wie bei diesem Patienten zu verzeichnen war. Nochmals haben wir dem Patienten eindringlich geraten, den Konsum von 20 Zigaretten täglich wegen des nachgewiesenen negativen Einflusses auf die Autoimmunthyreopathie einzustellen.



## **7. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

### **7.1. Zusammenfassung**

Die Behandlung von Patienten mit Autoimmunthyreopathien Typ Basedow und Hashimoto Thyreoiditis mit ausgeprägter e. O. ist problematisch. Einigkeit besteht darin, bei Patienten mit moderater bis schwerer e. O. eine möglichst schnelle Euthyreose zu erzielen [48]. Im Schrifttum werden bei Patienten mit ausgeprägter e. O. derzeit divergente Therapieempfehlungen gegeben. Widerspruchsvoll ist einerseits die Stellung zur Schilddrüsenbehandlung (Operation versus Radiojodtherapie), andererseits die Strahlentherapie der Orbita versus orale Kortikosteroidbehandlung. In der Arbeit wurden 96 Patienten untersucht, von denen bei 76 Patienten eine Retrobulbärbestrahlung durchgeführt wurde. 12 Patienten mit spontaner Rückbildung der e. O. bzw. mit nach erfolgter definitiver Therapie zu verzeichnendem leichten Verlauf dieser, diente als Kontrollgruppe. Die bis zu 12 Monaten durchgeführten Verlaufskontrollen hinsichtlich Schilddrüsenfunktion und Verhalten der e.O. werden detailliert dargestellt und eingehend diskutiert. Als Parameter für die Schilddrüsenfunktion dienten Szintigraphie und Sonografie, Schilddrüsenhormonspiegel und Autoimmunparameter, für die e. O. ophthalmologischer Status, sonografische Dickenbestimmung extraokularer Augenmuskel, Protrusionsbestimmung durch die Exophthalmometrie nach Hertel; es wurde ein Orbitopathieindex nach Grußendorf zur Verlaufsbeurteilung gebildet. Die Untersuchung der retrospektiven Analyse führte zu folgendem Ergebnis:

Im Rahmen einer definitiven Schilddrüsenbehandlung einer Autoimmunthyreopathie hat sich die Radiojodtherapie unter einer oralen Therapie mit low dose-Prednisolonschutz, beginnend mit 30 bis 40 mg über 4 bis 6 Wochen in absteigender Dosierung durchgeführt, als gleichwertig zur nearly total-Schilddrüsenresektion erwiesen. Bei besonders ausgeprägter e. O. Symptomatik und bei großem SD-Volumen ist die primäre Thyreoidektomie zur sofortigen Antigenentfernung als therapeutisches Mittel der ersten Wahl zu favorisieren.

Die im Schrifttum wiederholt bei beiden Therapieverfahren beschriebenen Verschlechterungen einer e. O. wird als Folge von posttherapeutisch latenten Schilddrüsendysfunktionen (latente Hyperthyreose oder latente Hypothyreose) bewertet. Entweder war eine zu geringe Herddosis nach der Radiojodtherapie zu verzeichnen oder zu viel Restgewebe nach Strumaresektion vorhanden, was jeweils ergänzende Radiojodtherapien erforderlich macht. In dem Zeitraum bis zur ergänzenden Radiojodtherapie besteht Progredienzgefahr der e. O. Diese ist auch bei Vorhandensein einer latenten

Hypothyreose möglich, z. B. bei Unterdosierung der Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen bzw. Resorptionsstörungen. Hohe TSH-Werte liefern die Voraussetzung für steigende TRAK-Werte.

Bei den 76 Patienten hat die Retrobulbärbestrahlung in 10 – 12 Sitzungen zu einem Stillstand, nachfolgend zu einer Rückbildung der e. O. geführt, wobei optimale Dosierungen auch im Hinblick auf nachfolgende exophthalmusreduzierende Operationen noch nicht evidenzbasiert in der Literatur zur Verfügung stehen. Auch unter erfolgreicher Gesamttherapie bleibt bei Patienten mit ausgeprägter e. O. eine immunologische Restaktivität des Schilddrüsenparenchyms bestehen. Anhaltend hohe oder steigende TRAK-Titer können zu einer e. O.-Progredienz bzw. Exazerbation führen.

In der Praxis hat sich bei 6 Patienten mit Exazerbation der e. O. eine hochdosierte Methylprednisoloninfusionsbehandlung (500 – 1000 mg/d) über mehrere Tage ohne Nebenwirkungen bewährt.

## **7.2. Schlussfolgerungen**

Die Behandlung und insgesamt Führung der Patienten mit ausgeprägter e. O. ist unter zeitnaher Ausnutzung der heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten suffizient möglich. Minimal invasive Therapiekonzepte der SD-TSH-Rezeptor-Erkrankung unter Erhalt der Schilddrüse wären für die Patienten optimal. Diese stehen noch nicht zur Verfügung, an diesen wird aber derzeit intensiv geforscht. In der Literatur wird einerseits auf die Entwicklung spezifischer, anti-Zytokin-Therapie-Ansätze auf molekularer Ebene hingewiesen, diese werden bereits zur Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen, z. B. rheumatoider Arthritis, erfolgreich eingesetzt. Andererseits würde die gezielte medikamentöse Unterbindung/Blockierung der Adipogenese in der Orbita bei Patienten mit e. O. einen wichtigen und wünschenswerten neuen therapeutischen Ansatz darstellen [35]. Die Identifizierung der Hauptzielantigene von Patienten mit Autoimmunthyreopathien gibt Hoffnung, dass in Zukunft auf molekularer Ebene (kausal) das Immunsystem so beeinflusst werden kann, dass Toleranz, somit Heilung stattfindet. Damit könnte bei Risikopatienten die Organfunktion der Schilddrüse erhalten bleiben.

Die Herausforderung für einen Hausarzt muss darin bestehen, eine beginnende Autoimmunthyreopathie mit diskreter bzw. beginnender e. O. zu erkennen und diese Patienten zum Endokrinologen/Nuklearmediziner und zum Augenarzt zu überweisen, damit eine ausgeprägte e. O. möglichst verhindert bzw. minimiert werden kann.

Ein Nikotinentwöhnungskonzept ist konsequent anzustreben, sollte dieses Ziel trotzdem nicht erreicht werden, muss überlegt werden, ob eine nearly total Strumaresektion effektiver ist unter dem Aspekt, dass Rauchen auch die Wahrscheinlichkeit der Progression einer e. O. nach einer Radiojodtherapie erhöht [35].

Es ist notwendig, dass die Schilddrüsentherapie bei Patienten mit ausgeprägter e. O. ohne Zeitverzug, ablativ und möglichst monotherapeutisch erfolgen muss. Bei der Radiojodtherapie (unter low dose Prednisolonschutz) und bei der Strumaresektion müssen bei diesen Patienten primär ablative Therapiekonzepte angewendet werden.

Der TSH-Wert muss konstant im Normbereich liegen, hyperthyreote und hypothyreote Stoffwechselphasen müssen vermieden werden. Wenn die TRAK-Werte bei Erstmanifestation der Autoimmunhyperthyreose nach 6 Monaten nicht unter 9 U/l absinken, zeigt dieser Schwellenwert einen schweren Verlauf der e.O. an. Gleichzeitig gibt ein TRAK-Wert > 10 U/l 6 Monate nach Erstmanifestation der Hyperthyreose einen Hinweis, dass eine Remission der SD- Erkrankung unwahrscheinlich wird und eine ablative Therapie indiziert ist. Anhaltend hohe, nicht selten sogar posttherapeutisch zunächst steigende TRAK-Titer zeigen eine ungünstige Prognose mit Progredienz bzw. Rezidivgefahr der e. O. an [41].

Carl von Basedow hat 1840 das Wesentliche der Erkrankung erkannt: Struma mit Hyperthyreose und Exophthalmus als dominierendes Symptom der e. O. welcher bei heutigem Erkenntnisstand vermieden bzw. minimiert werden muss, deshalb besteht das heutige Ziel in der zeitnahen strikten Einhaltung der Euthyreose bei Patienten mit ausgeprägter e. O.

Die durch Adipogenese erfolgende Volumenzunahme des retroorbitalen Fettgewebekörpers lässt sich durch Hochdosis-Kortikosteroidinfusionen kaum reduzieren.

Durch die rechtzeitige endokrinologische und nuklearmedizinische Therapie muss es Ziel sein, die Ausprägung des Exophthalmus aus funktionellen Gründen (Gefahr des Kompressionssyndroms, Vergrößerung der Lidspaltenweite u. a.), aus ästhetischen Gründen und aus Gründen von posttherapeutisch sehr aufwendigen exophthalmusreduzierenden Operationsverfahren so gering wie möglich zu halten.

Die Retrobulbärbestrahlung ist eine sinnvolle, nahezu nebenwirkungsfreie ergänzende Therapie bei Patienten mit moderater bis schwerer e. O., die nach erfolgter ablativer SD-Therapie zu einer weiteren Remission führt. Die Retrobulbärbestrahlung muss in Euthyreose erfolgen, latente Schilddrüsen-dysfunktionen müssen zuvor ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse zeigen die Überlegenheit der Retrobulbärbestrahlung gegenüber einer alleinigen oralen Kortikosteroidtherapie.

Eine Kombination von Retrobulbärbestrahlung und zusätzlicher oraler Kortikosteroidtherapie bringt erfahrungsgemäß in Einzelfällen einen Gewinn, statistisch betrachtet aber keine weitere Remission der e. O. Die Nebenwirkungen der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden in Dosen von 1 - 1,5mg/kg Körpergewicht dürfen nicht gegen eine nur bei einigen Patienten zu erzielende, im Individualfall nicht vorhersehbare Verbesserung der e. O. eingetauscht werden.

Die aktuellen Therapieempfehlungen der EUGOGO bei Vorliegen einer moderaten bis schweren e.O. weisen auf die Überlegenheit einer intravenösen Steroidgabe gegenüber der oralen Steroidapplikation hin [48]. Das derzeit empfohlene Schema ist ein Behandlungsintervall über 12 Wochen mit einer einmal wöchentlichen intravenösen Gabe von 0,5 g Methylprednisolon in den ersten 6 Wochen, gefolgt von 0,25 g Methylprednisolon in den darauffolgenden 6 Wochen.

Hornhautkomplikationen, sind mit der Entwicklung neuer unkonservierter Sicca-Präparate zu vermeiden. Der erhöhte Bedarf an Tränenersatzmitteln muss bei e. O.- Patienten bei Vorhandensein von kombinierten Benetzungsstörungen von Beginn der Erkrankung an, auch wenn die Patienten zunächst keine subjektiven Beschwerden haben, konsequent mit möglichst konservierungsmittelfreien Sicca-Präparaten ausgeglichen werden, um Folgeerkrankungen der vorderen Augenabschnitte zu minimieren bzw. zu vermeiden.

Bei der e.O. entsteht durch retrobulbäre Drucksteigerung eine autoregulatorische physiologische Augeninnendrucksteigerung, bedingt durch den erhöhten Abflusswiderstand, das sogenannte Pseudoglaukom. Eine Differenzierung des Pseudoglaukoms zum primären Offenwinkelglaukom ist erforderlich, um eine Übertherapie mit augendrucksenkenden Therapeutika zu vermeiden [63].

Bei beginnendem Kompressionssyndrom hat sich eine 10-tägige Infusionstherapie mit Methylprednisolon forte (1000 mg) bewährt.

Bei massiver Kompressionsneuropathie mit Visusabfall und Gesichtsfelddefekten ist die sofortige knöcherne Optikusdekompression, die am häufigsten endonasal durchgeführt wird, indiziert.

Bei ästhetischer Rehabilitation der Patienten mit ausgeprägter e. O. stehen eine Vielzahl von exophthalmusreduzierenden Operationsverfahren mit optisch sehr befriedigenden Ergebnissen zur Verfügung z. B. eine transkonjunktivale infraokuläre Orbitafettgewebsresektion (Lipoplastik) oder die osteoplastische laterale Dekompression, bei der in der Literatur bei weniger als 2% der Patienten eine chirurgisch induzierte Diplopie beschrieben wird [62]. Diese erfolgen ebenfalls nach circa einem Jahr, in jedem Fall vor augenmuskelchirurgischen und lidchirurgischen Operationen.

Motilitätsstörungen, die sich zur Diplopie in Primärposition entwickeln, müssen meistens augenmuskelchirurgisch versorgt werden und finden sich in allen Ausprägungsgraden der e. O. Diese sind auch bei rechtzeitiger und optimaler SD-Therapie kaum vermeidbar. Schieloperationen sind jedoch für die Strabologen bei ausgeprägten Fällen aufwendiger. So gestaltet sich die Augenmuskelchirurgie nach Optikusdekompressionen auf Grund der großen Schielwinkel schwieriger, bei geringeren Erfolgsraten [33].

Frühestens ein halbes bis ein Jahr nach der Gesamttherapie und bei Feststellung von Konstanz des Binokularstatus erfolgt die augenmuskelchirurgische Versorgung.

Die Sonografie der Augenmuskeln hat sich zur individuellen Verlaufskontrolle bei Patienten mit ausgeprägter e. O. bewährt. Zu allen Zeitpunkten war erkennbar, dass beiderseits die Mm. recti superiores, inferiores und mediales signifikant höhere Augenmuskeldicken aufwiesen als die Mm. laterales,  $p < 0,05$ .

Ausgeprägte, durch Levatorfibrosen bedingte Lidretraktionen die funktionell (z. B. unvollständiger Lidschluss) und kosmetisch störend sind, lassen sich durch Kortikosteroide kaum bzw. nicht beeinflussen. Deren operative Korrekturen stehen am Ende der Kette von operativen Eingriffen, frühestens 6 Monate nach Befundkonstanz der e.O.

Die wichtige psychische Betreuung der Patienten erfolgt bereits durch die Kompetenz der gemeinsam betreuenden Fachärzte, die bei sonst eigentlich psychisch Gesunden ausreicht, diese ist selbstverständlich. Falls vom Patienten gewünscht oder bei gleichzeitigem Vorliegen echter Psychosen sollte der behandelnde Psychiater informiert und in die Therapie mit einbezogen werden. Die Zusammenarbeit von Kollegen der genannten Fachrichtungen schafft die Voraussetzung für einen individuellen zeitnahen Therapieplan für jeden einzelnen Patienten.

Außerdem wird ein Dokumentationsbogen beigelegt, der den Erkrankungsverlauf darstellt und ein einfacheres und übersichtliches Arbeiten hinsichtlich der Einschätzung der Krankheitsaktivität von Patienten mit Autoimmunhyperthyreosen und e. O. in der niedergelassenen Praxis ermöglicht.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Ajjan, R. A , Weetmann , A. P.: New understanding of the role of cytokines in the pathogenesis of Graves ophthalmopathy, J. Endocrinol. Invest. 27 (2004): 237-245
2. Antonelli, A.: Saracino, A.: Alberti, B et al.: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy, Acta Endocrinol. (Copenh). 126 (1992), (1): 13-23
3. Bahn, R.S.: TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves ophthalmopathy , J.Endocrinol. Invest 27 (2004): 216-220
4. Bartalena,L., Marcocci,C., Bogazzi, F.: Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism N. Engl. J. Med .; 321 (1989): 1349-1352
5. Bartalena, L., Tanda, L. M., Piantanida, E. et al.: Relationship between management of hyperthyreoidism and cause of ophthalmopathy: J.Endocrinol. Invest. 27 (2004): 228-294
6. Bartalena, L., Wirsinga, W. M., Pinchera, A.: Graves ophthalmopathy –state of the art and perspectives; J. Endocrinol. Invest. 27 (2004): 295-301
7. Barth, A., Probst, P., Burgi, H.: Identification of a subgroup of Graves' disease patients at higher risk for severe ophthalmopathy after radioiodine. J. Endocrinol. Invest. 14 (1991): 209-212
8. Basedow von, Carl: Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle, Wschr. Ges. Heilk.13 (1840): 197 und 14 (1840): 220
9. Behringer, F., Deckart, H. F.: Seasonal dependence of onset in hyperthyreoidism, Med. Nucl. 2 (1990): 252-253

- 10.** Benker, G., Kahaly, G. J., Reinwein D.: What can the European Multicenter Trial on the treatment of Graves' disease with antithyroid drugs teach us about the course of thyroid-associated orbitopathy (TAO)? European Multicenter Trial Group, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 107 Suppl 5: (1999): 186-189
  
- 11.** Blottner, A., Deckart, H. F., Spitz, S.: Methodische Probleme zur Bestimmung des Exophthalmus-produzierenden Faktors (EPF) im biologischen Test, Radiobiol. Radiother. (1975): 773-777
  
- 12.** Boergen, K.-P.: Endokrine Orbitopathie-Symptomatik, Diagnostik, Therapie, Therapeutische Umschau, 47, (1990): 270-278
  
- 13.** Boergen, K.-P., Pickardt, C. R.: Neueinteilung der Symptome der endokrinen Orbitopathie, Medizinische Welt, Schattauer Stuttgart (1991): 77-79
  
- 14.** Brewitt, H., Polzer, H.: Medikamentöse Therapie des trockenen Auges , Sonderdruck, Dr. R. Kaden Verlag, Heidelberg: 169-179
  
- 15.** Burch, H. B., Wartofsky, L.: Graves ophthalmopathy: current concepts, regarding pathogenesis and management, Endocr. Rev. 14 ( 1993 ): 747-793
  
- 16.** Burk, A., Burk, R.: Augenheilkunde, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, (199): S.2
  
- 17.** Buschmann, W.: Endokrine Orbitopathie in der Praxis, Der Augenarzt 26, (1992): 159-164
  
- 18.** Catz, B., Perzik, S. L.: Subtotal vs. Total surgical ablation of the thyroid, malignant exophthalmos and its relation to remnant thyroid: In "Cassano C., Andreoli, M. Et al." New York Academic Press (1983): 1183-1188
  
- 19.** Coats, D. K., Paysse E. A., Plager, D. A. et al.: Early strabismus surgery for thyroid ophthalmopathy, Ophthalmology 106: S.324-329 (1999)



- 20.** Dausch, D.: Punctum-Plugs und Phospholipid-Liposomen-Spray, Z. prakt. Augenheilkund. 31(Suppl. 2):1-4 (2010)
- 21.** Deckart, H. F.: Die Schilddrüse – Aktuelle funktionsmorphologische Diagnostik, Schriftenreihe: Anwendung von Isotopen und Kernstrahlungen in Wissenschaft und Technik Isocommerz (1984): 111
- 22.** Deckart, H. F., Behringer, F., Deckart, E.: Zur Hyperthyreoseinzidenz im Raum Berlin-Brandenburg vor und nach Jodsalzsupplementierung in „Schilddrüse 89“, Hrsg. W. Börner, H. Weinheimer, Walter de Gruyter Verlag Berlin, (1990): 246-250
- 23.** Deckart, H. F., Gerlach, S., Deckart, E. et al.: Immunological aspects in the follow-up of endocrine orbitopathy, 3. Multilateral Symposium on Thyroid, Editors: Deckart, H. F., Jan Nemec-Berlin (1987): 210-212 (ISSN 0233-1268)
- 24.** Deckart, H. F., Glawe, J., Ligdorf, H.: Hochdosis-Therapie mit Immunglobulin oder Methylprednisolon bei therapieresistenter endokriner Ophthalmopathie, Vortrag auf der Tagung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Bingen am Rhein ( 25./26.11 1999)
- 25.** Deckart, H. F., Hoffmann, R., Tautz, M. et al.: Szintigrafie und Sonografie in der morphologischen Schilddrüsen-Diagnostik, Radiobiol. Radiother. 22 (1981): 130-131
- 26.** Deckart, H. F., Kleinau, E., Deckart, E. et al.: 15 Jahre Radiojodtherapie bei Hyperthyreosen, Radiobiol. Radiother. 23 (1982): 104-107
- 27.** DeGroot, L. J., Gorman, C. A., Pinchera, A. et al.: Therapeutic controversis: Radiation and Graves´ophthalmopathy, J. Clin. Endocrinol. Metab. (1995), 80: 339-349
- 28.** Dietlein, M., Dederichs, B., Weigand, A., Schicha, H.: Radioiodine therapy and thyroid-associated orbitopathy: risk factors and preventive effects of glucocorticoids, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 107 Suppl. 5, (1999): 190-194

- 29.** Dietrich, G., Rossi, F. and Kazatchkine, M. D.: Modulation of autoimmune responses with normal polyspecific IgG for therapeutic use. Progress in Immunology, Springer-Verlag, Berlin (Eds Melcher, F. et al.), (1989): Vol. 5, 1221-1227
- 30.** Donaldson S.S., Bagshaw M.A., Kriss J.P.: Supervoltage orbital radiotherapy for Grave`s Ophthalmopathy, J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 (1973): 276-285
- 31.** Dwyer, J. M., Benson, E. M., Currie J. N.: Intravenously administered IgG for the treatment of thyroid eye disease, Immunotherapie with intravenous immunoglobulins, Academic Press Ltd. (1991): 387-394
- 32.** Eckstein, A., Esser, J.: Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie der endokrinen Orbitopathie, Z. prakt. Augenheilkunde 23 (2002): 355-359
- 33.** Eckstein, A., Weiermüller, C., Holdt, J. et al.: Schielformen und Augenmuskeloperationen nach Orbitadekompression, Z. prakt. Augenheilkd. 32 (2011): 335-344
- 34.** Eckstein, A., Schulz, S., Esser, J.: Wechselwirkung horizontaler und vertikaler Augenmuskelchirurgie bei endokriner Orbitopathie, Z. prakt. Augenheilkund. 28 (2007) : 306-310
- 35.** Eckstein, A., Thanos, M., Johnson, K. et al.: Warum bekommt man eine endokrine Orbitopathie? Z. prakt. Augenheilkund. 30 (2009): 315-326
- 36.** Eich, H. T., Mücke, O., Seegenschmiedt, H.: Radiotherapie der endokrinen Orbitopathie-State of the Art und Literaturübersicht, Röntgenpraxis, 56, (2007), 137-144
- 37.** Eich, H. T., Mücke, O., Seegenschmiedt, H.: Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie:
- 38.** Erb, C.: Glaukom und trockenes Auge, Uni-Med Verlag AG (2010):S.16, 20, 58, 76
- 39.** Erickson, Z., Harteneck, D. A., Erickson, B. J. et al.: Induction of leptin expression in orbital preadipocyte fibroblasts, Thyroid. 11 (2001): 221-226

- 40.** Esser, J.: Ophthalmologische Aspekte der endokrinen Orbitopathie, 10. Kolloquium Radio-onkologie/Strahlentherapie, Essen (5.-6. Mai 2000): Radiotherapie gutartiger Erkrankungen, 83-91
- 41.** Esser, J., Eckstein, A.: Endokrine Orbitopathie (EO): Diagnose und Therapieoptionen: 40. Kolloquium Radiologie/Strahlentherapie, Essen, 2006 „Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen“
- 42.** Faschinger, Ch.: Stufentherapie der Offenwinkelglaukome, Z. prakt. Augenheilkd. 32 (2011): 287-295
- 43.** Feyerabend, T., Richter, E., Buschmann, W. et al.: Die Rolle der Strahlentherapie bei der endokrinen Orbitopathie, Klin. Mbl. Augenheilk. 195 (1989): 1-6
- 44.** Fische, R., Schultze, M., Motschmann, M. et al.: Venous ophthalmodynamometrie: a noninvasive method for assessment of intracranial pressure, J Neurosurg 93 (2000): 33-36
- 45.** Förster, G., Kahaly, G.J.: Endokrine Orbitopathie, Med. Klin. 93 (1998): 365-373
- 46.** Fritsch, R., Hassenstein, E., Dausch, D.: Ergebnisse der Retrobulbärbestrahlung bei benigner endokriner Ophthalmopathie, Strahlentherapie 157 (1981): 305-309
- 47.** Fuchs, E.: Lehrbuch der Augenheilkunde, Franz Deuticke Verlag (1900): 718
- 48.** Führer, D.: Update Schilddrüse 2011, Endokrinologie, Informationen (2012): Sonderheft, 3-6
- 49.** Gamstedt, A., Karlsson, A.: Pretreatment with betamethasone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: thyroid autoantibody responses and outcome of therapy, J. Clin. Endocrinol. Metab. 73 (1991): 125-131
- 50.** Garrity, J. A., Bartley, G. B., DeSanto, L. W. et al.: Orbital compression. In: Long-term results, Wall, J.R., How, J. (eds), Graves ophthalmopathy. Blackwell Scientific Publications, Cambridge, MA (1990): 171-182

- 51.** Geerling, G.: Konservierungsmittel und ihre Bedeutung für die Augenoberfläche In: Glaukom und trockenes Auge, Erb, C.(ed.) Bremen: UNI-MED Verlag (2010): 68-73
- 52.** Gerlach, S., Deckart, H. F., Deckart, E. et al.: Immunological aspects in the follow-up of endocrine Orbitopathy, Radiobiol. Radiother. 28 (1987): 563-567
- 53.** Gerlach, S., Deckart, H. F., Deckart, E. et al.: Ultrasound and CT-diagnostics of endocrine orbitopathie , Radiobiol. Radiother. 28 (1987): 551-552
- 54.** Gerlach, S., Deckart, H. F., Deckart, E. et al.:Endocrine (immunogenic) orbitopathy-diagnostic and therapeutic experiences in “Graves Ophthalmopathy” ( Ed. C.R.Pickardt, K.P. Boergen) Der Ophthalmologe (Karger Basel) 20 (1989): 100-108
- 55.** Gockeln, R., Hussein,S., Winter, R.: Die endokrine Orbitopathie – Diagnostik und Management. Erkrankungen der Schädelbasis. Therapieoptimierung durch interdisziplinäres Management ( Hrsg.; G.F. Walter, A. Brandis), Einhorn-Presse Verlg.: (2002): 49-57
- 56.** Gorman, C. A.: Radioiodine therapy does not aggravate Graves’ ophthalmopathy, J. Clin. Endocrinol. Metab. 80 (1995): 340-342
- 57.** Grauthoff, H., Wuttke, H., Frommhold, H.: Zur Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie, Strahlentherapie 156 (1980): 469-474
- 58.** Grünwald, F., Middendorp, M.: Neue Erkenntnisse zu Erkrankungen der Schilddrüse, Dtsch. Ärztebl. 105, (2006): 69-70
- 59.** Grußendorf, M., Horster, F. A.: Klinische Befunde bei Patienten mit endokriner Orbitopathie, Dtsch. Ärztebl. 10 (1990): 188-192
- 60.** Grußendorf, M., Nowoczyn, V., Horster, F. A. et al.: Standardisierung und Auswertung von klinischen Befunden bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie, Akt. Endokr. 9 (1988): 35-44

- 61.** Gupta, M. K., Beham, R., Sheeler, L. R. et al.: Effect of <sup>131</sup> iodine therapy on the course of Graves ophthalmopathy: a quantitative analysis of extraocular muscle volumen using orbital magnetic resonance imaging, Thyroid. 11 (2001): 959-965
- 62.** Guthoff, R. F.: Knöcherne Orbitadekompression bei endokriner Orbitopathie: Kongressausgabe 1, 20. Kongress der DOC in Nürnberg, (2007): 25
- 63.** Hartmann, K.: Pseudoglaukom bei endokriner Orbitopathie – Ist Augeninnendrucksenkung notwendig?, Z. prakt. Augenheilkund. 32 (2009): 329-336
- 64.** Hegedüs, L., Brix, T. H., Vestergaard, P.: Relationship between cigarettesmoking and Graves' ophthalmopathy, J. Endocrinol. Invest. 27 (2004): 265-271
- 65.** Heufelder A. E.: Involvement of the fibroblast and TSH receptor in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: Thyroid (1995): 331-340
- 66.** Heufelder, A. E: Morbus Basedow und endokrine Orbitopathie: Konsequenzen aus neuen pathophysiologischen Einsichten, Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, 21. Wiesbadener Schilddrüsengespräch 2003, UMD Medizin Verlag, Berlin (2003): 11-22
- 67.** Heufelder A. E., Dutton, C. M., Sarkar, G., Donovan, K. A. et al.: Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves ophthalmopathy and pretibial dermopathy, Thyroid. 3 (1993): 297-300
- 68.** Heufelder, A. E., Hofbauer, C., Hörmann, R.: Morbus Basedow: Neuester Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie, Dtsch. Ärztebl. 93, (1996): 2156
- 69.** Heufelder, A. E, Schworm, H. D, Hofbauer, L. C.: Die endokrine Orbitopathie: Aktueller Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie, Dtsch. Ärztebl. 93, (1996): 31
- 70.** Kahaly, G. J.: Behandlung der endokrinen Orbitopathie in „ Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse“, 21. Wiesbadener Schilddrüsengespräch, 2003, UMD Medizin Verlag Berlin (2003): 31-39

- 71.** Kahaly, G., Hansen, C. E., Stover, C. et al.: Glycosaminoglycan antibodies in endocrine ophthalmopathy, *Horm Metab Res.* 26 (1993): 637-639.
- 72.** Kahaly, G. J., Reinwein D.: What can the European Multicenter Trial on the treatment of Graves' disease with antithyroid drugs teach us about the course of thyroid-associated orbitopathy (TAO)? European Multicenter Trial Group, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 107 Suppl 5: (1999): 186-189
- 73.** Kahaly, G. J., Rösler, H.-P., Pitz, S. et al. : Low versus high-dose radiotherapy for Graves ophthalmopathy: A randomized, single blind trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, (2000): 102-108
- 74.** Kanski, J. J., Spitznas, M.: *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1987): 20
- 75.** Khoo, D. H. C., Eng, P. H., Ho, S. C. et al.: Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history and thyrotropin receptor antibody levels, *Thyroid*. 10 (2000): 1093-1100
- 76.** Konishi, J., Iida, Y., Kasagi, K. et al.: Clinical evaluation of radiotherapy for Grave's ophthalmopathy, *Endocrinol Jpn.* 33 (1986): 637-644
- 77.** Koshiyama, A. T., Koh, K., Fujiwara, K. et al: Therapy of Graves' ophthalmopathy with intravenous high-dose steroid followed by orbital irradiation, *Thyroid* 4 (1994): 409-413
- 78.** Krause, M.: Die chirurgische Therapie der endokrinen Orbitopathie – ein 9 Jahres-Bericht, *Ästhetische Medizin*, Oemus Media AG Verlg., (2012): 64-68
- 79.** Krey, H. F., Bräuer, H.: *Charte Augenatlas*, München, Medical Service, (1998): 56-57

- 80.** Kuhnt, T., Müller, A. C., Janich, M. et al.: Radiotherapie der endokrinen Orbitopathie, *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 221 (2004): 915-921
- 81.** Langmann, A., Lindner, S.: Endokrine Orbitopathie-Diagnostik, *Acta Med. Austr.* 28 , (2001): 87-88.
- 82.** Mahlstedt, J.: Nuklearmedizinische Aspekte , 10. Kolloquium Radioonkologie/ Strahlentherapie, Essen (5.-6. Mai 2000) „Radiotherapie gutartiger Erkrankungen“ , 101-102
- 83.** Mann, W. J., Kahaly, G. J., Pitz S. et al.: Decompression surgery for thyroid-associated orbitopathy-a ten years experience, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 107 (1999) Suppl 5: 212-213
- 84.** Marino, M., Chiovato, S., Lisi, M. A., Altea, C. et al.: Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves'ophthalmopathy, The hypothesis of Kriss revisited; *J. Endocrinol. Invest.* 27 (2004): 230-236
- 85.** Mizokami, T., Salvi, M., Wall, J. R.: Eye muscle antibodies in Graves'ophthalmopathy: Pathogenic or secondary epiphenomenon *J. Endocrinol. Invest.* 27 (2004): 221-229
- 86.** Olivari, N.: Endokrine Orbitopathie: Chirurgische Therapie,; *HNO*, Vol: 58 (1), (2010): 8-10,12-4
- 87.** Olivotto, I. A., Ludgate, C. M., Allen, M. D. et al.: Supervoltage radiotherapy for Graves ophthalmopathy: CCABC technique and results, *Int. J. Radiat. Once. Boil. Phys.* 11 (1985): 2085-2090
- 88.** Parker, R.G., Withers, H.R.: Radiation retinopathy, *JAMA* 29 (1988): 43-47
- 89.** Perros, P., Crombie, A. L., Kendall-Taylor, P.: Natural history of thyroid associated ophthalmopathy, *Clin. Endocrinol.* 42 (1999): 45-50

- 90.** Pfluger, Th., Wendt, Th., Toroutoglou, N. et al.: Retrobulbärbestrahlung bei endokriner Ophthalmopathie: Vergleich zwischen 10 und 16 Gy Herddosis. Strahlenther. Onkol. 166 (1990): 673-677
- 91.** Pickardt, C. R., Boergen, K. P., Heinze, H. G.: Endokrine Ophthalmopathie , Internist 15 (1974): 497-505
- 92.** Pitz, S.: Aspekte der operativen Strabismusbehandlung bei endokriner Orbitopathie, Zeitschrift prakt. Augenheilkd. 28 (2007): 311-313
- 93.** Pitz, S., Kahaly, G., Rösler, H.-P. et al.: Retrobulbäre Bestrahlung bei endokriner Orbitopathie-Erfahrungen im Langzeitverlauf, Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 219 (2002): 876-882
- 94.** Ponto, K., Kahaly, G. J. : Die Endokrine Orbitopathie aus internistischer Sicht, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes: 107 (1999) Suppl 5, 152-157
- 95.** Prummel, M. F., Suttorp-Schulten, M. S. A., Wiersinga , W. M. et al.: A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves ophthalmopathy ,Ophthalmology, 100 (1993) : 556-561
- 96.** Sachs, L.: Angewandte Statistik, 7. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New-York, (1992)
- 97.** Sauter-Bihl, M.-L.: Radioonkologie, Strahlentherapie und medizinische Physik, Dtsch. Ärztebl. 97 (2000) (18): A-1233/B-1052/C-982
- 98.** Sautter-Bihl, M.-L., Heinze, H. G.: Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie , Dtsch. med. Wschr. 114 (1989): 1214-1220,



- 99.** Schlaghecke, R., Seppel, T., Horster, F. A.: Einsatz von 7S-Immunglobulinen bei der endokrinen Orbitopathie, Internationales Behring Immunologie Symposium „Infektionen und Autoimmunerkrankungen II: Therapie mit Immunglobulinen und deren Derivaten“ Universitätsverlag, Jena (1993): 198-205
- 100.** Schettler, G.: Innere Medizin, G.Thieme Verlg. Stuttgart, New York, (1980): 348
- 101.** Schmidt, M., Jacob, R., Deckart, H. F. et al: Radiotherapy of endocrine ophthalmopathy .A comparison and evaluation of 126 cases, Internat. symp. on special aspects of radiotherapy; J. Endocrinol. Invest. 27 (2004): 246-253
- 102.** Seegenschmiedt, M. Heinrich: Strahlentherapie bei der endokrinen Orbitopathie, 10. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie, Radiotherapie gutartiger Erkrankungen Essen 2000: 105-117
- 103.** Seegenschmiedt, M. Heinrich, Schneider-Gusek, G.-C., Jünemann, A. et al.: Alleinige Strahlentherapie bei schwerer, progredienter endokriner Orbitopathie: Langzeitergebnisse und Vergleich verschiedener Klassifikationssysteme, Augenheilk. 213, (1999): 074-080 (Art. 376)
- 104.** Smith, T. J.: Novel aspects of orbital fibroblast pathology, J. Endocrinol. Invest. 27 (2004): 246-253
- 105.** Sridama, V., De Groot, L. J.: Treatment of Graves disease and the course of ophthalmopathy, Am. J. Med. 87 (1989): 70-73
- 106.** Tallstedt, L., Lundell, G.: Radioiodine treatment, ablation and ophthalmopathy: a balanced perspective, Thyroid. (1997): 241-245
- 107.** Tallstaedt, L., Lundell, G., Topping, O.: Occurrence of ophthalmopathy after treatment of Graves' hyperthyreoidism, N. Engl. J. Med. 326 (1992): 1733-1738
- 108.** Terwee, C., Wakelkamp, I., Dekker, F. et al.: Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life, Eur. J. Endocrinol. 146 (2002): 751-757

- 109.** Thomas, H. M., Woods, A. C.: Progressive exophthalmos following thyroidectomy, Bull. Hopkins Hosp. 59 (1936): 99-113
- 110.** Trott, K. R.: Therapeutic effects of low radiation doses, Strahlenther. Onkologie 170 (1994): 1-12
- 111.** Uhlenbrock, B., Fischer, H. J., Rohwerder, R.: Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie – Auswertung von 56 Fällen, Strahlentherapie 160 (1984): 485-491
- 112.** Valyasevi, R. W., Jyonouchi, S. C., Dutton, C. M. et al.: Effect of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and transforming growth factor-beta on adipogenesis and expression of thyrotropin receptor in human orbital preadipocyte fibroblasts, J. Clin. Endocrinol. Metab. (2001): 903-908
- 113.** Vazquez-Chavez, C., Megura E. N., Said, L. E. et al.: Influencia del tratamiento del hipertiroidismo en el curso del exoftalmos, Rev. Invest. Clin. 44 (1992): 241-247
- 114.** Vestergaard, P. , Rejnmark, L., Weeke, J. et al: Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism, Thyroid, 12 (2002): 68-75
- 115.** Wall, J. R., Bernard, A., Boucher, A. et al.: Pathogenesis of thyroid-associate ophthalmopathy: An autoimmune disorder of the eye muscle associated with Graves hyperthyroidism and Hashimoto's thyroiditis, Clin. Immun. Immunopath., 68 (1993): 1-8
- 116.** Werner, S. C.: Modification of the classification of the eye change of Graves disease, Recommendation of the ad hoc committee of the American Thyroid Association (ATA), J. Clin. Endocrinol. Metab. 44 (1977): 203-204
- 117.** Werner, S. C.: Classification of the eye change of Graves disease, J. Clin. Endocrinol. Metab. 29 (1969): 982-984
- 118.** Wiederholt, M., Bräuer, H. B.: Excerpta ophthalmologica, Bildatlas zur Physiologie der Mikrozirkulation des Auges, München, Med. Service (1999): 46-47

**119.** Winkelmann, H., Deckart, H. F., Molsen, H. F. et al: Computertomographische Diagnostik der endokrinen Orbitopathie; Radiol. diagn. 26 ( 1985): 125-132

**120.** Wittwer, M.: Ultrasound investigation in endocrine orbitopathy 3. Multilateral Symposium on Thyroid, Editors: Deckart, H.F., Jan Nemec-Berlin (1987): 210-212 (ISSN 0233-1268)

## 9. Anhang

### Verzeichnis der Abbildungen:

- Abb. 1: Darstellung der komplexen Autoimmunreaktion im orbitalen Bindegewebe bei e. O.
- Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Krankengutes
- Abb. 3: mittlere Floriditätsdauer der e. O. vom Behandlungsbeginn bis zur Remission nach Geschlecht differenziert (Gesamtpatientengut)
- Abb. 4: Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach Therapieverfahren der Schilddrüse
- Abb. 5: Darstellung der Patientenzahlen geordnet nach der nachfolgenden Therapie der Orbitopathie
- Abb. 6: Darstellung der Rückbildung des Orbitopathie-Index (OI) in Abhängigkeit vom Verfahren der Schilddrüsenerkrankung
- Abb. 7: Darstellung der Rückbildung des OI in Abhängigkeit vom nachfolgenden ophthalmologischen Behandlungsverfahren
- Abb. 8: Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach der Schilddrüsentherapie (Profil der Hertelwerte) rechtes Auge: linke Abb., linkes Auge rechte Abb.
- Abb. 9: Darstellung der Protrusio bulbi im Verlauf nach ophthalmologischer Therapie (Profil der Hertelwerte) rechtes Auge: linke Abb., linkes Auge: rechte Abb.
- Abb. 10: Darstellung des Verlaufes des OI nach erfolgter Schilddrüsentherapie und nachfolgender ophthalmologischer Therapie (Gesamtpatientengut)
- Abb. 11: Verlauf der Hertel-Profile in Abhängigkeit vom Schilddrüsenstoffwechselzustand
- Abb. 12: Veränderungen des Orbitopathie-Index in Korrelation zu den (im Normbereich liegenden) TSH-Werten (Gesamtpatientengut)
- Abb. 13: Darstellung des Verlaufes der TRAK-Werte im Zeitraum von 24 Monaten
- Abb. 14: Darstellung des Verlaufes der Anti-TPO-Werte im Zeitraum von 24 Monaten
- Abb. 15: Darstellung des Verlaufes der Anti-Tg-Werte im Zeitraum von 24 Monaten
- Abb. 16: Verlauf der TRAK-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide
- Abb. 17: Verlauf der Anti-TPO-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide
- Abb. 18: Verlauf der Anti-Tg-Werte unter kurz- bzw. längerfristiger Kortikosteroidtherapie und ohne Kortikosteroide

- Abb. 19: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales zum Zeitpunkt der Schilddrüsenthherapie
- Abb. 20: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 6 Monate nach der Gesamttherapie
- Abb. 21: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 12 Monate nach der Gesamttherapie
- Abb. 22: Darstellung der Muskeldicken der rechten und linken Mm. recti inferiores, mediales, superiores und laterales 24 Monate nach der Gesamttherapie
- Abb. 23: Abfall des Orbitopathie-Index bei Patienten mit Diplopie

#### Verzeichnis der Tabellen:

- Tab. 1: p-Werte der Muskeldicken im Zeitraum von 24 Monaten
- Tab. 2: Ober- und Unterlidretraktionen vor der Schilddrüsenthherapie
- Tab. 3: Ober- und Unterlidretraktionen 1 Jahr nach der Gesamttherapie
- Tab. 4: Beurteilung der Krankheitsaktivität (CAS-Score)
- Tab. 5: Beurteilung des Schweregrades der e. O.: modifizierte NOSPECS Klassifikation
- Tab. 6: Resultate und Erfolgskriterien bei der Retrobulbärbestrahlung der e. O. (modifiziert nach Seegenschmiedt et al., 1998)

## Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
Anti-Tg	anti-Thyreoglobulin (Thyreoglobulin - Antikörper )
Anti-TPO	anti- thyreoxidale Peroxidase (Thyreoidale Peroxidase
AIT	Autoimmunthyreopathie
bzw.	beziehungsweise
DD	Differentialdiagnose
deg.	degenerativ
ca.	circa
E.	Erkrankung
e. O.	endokrine Orbitopathie
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
FTI	Freier Thyroxin Index
GAG	Glykosaminoglykan
GF	Gesichtsfeld
GHD	Gesamtherddosis
Gy	Gray
IL	Interleukin
inf.	inferior
kg	Kilogramm
kU/l	Kilounits/liter
lat.	lateralis
LA	linkes Auge
M.	Musculus
M. B.	Morbus Basedow
med.	medialis
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Hg	Mikrogramm
ug/ml	Mikrogramm/Milliliter
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
mU/l	Milliunits/Liter
N	Anzahl
OI	Orbitopathie- Index
p	partiell
pmol/l	Pikkomol/Liter
POG	Primäres Offenwinkelglaukom
RA	rechtes Auge
SD	Schilddrüse
SD-AK	Schilddrüsenantikörper
Stdabw.	Standartabweichung
sup.	superior
TRAK	Thyreotropin- Rezeptor- Autoantikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyroidea- Stimulierendes- Hormon
U/l	Units/Liter

Dokumentationsbogen:

Pat.	Hypertonus	Kortikost.:	RJ:	AM-US re	AM-US li
Geb.	Diab mell.		Gy ges.		
SD-Erst.	Adipos.	Methypred.	SD-Res.:		
SD-Rez.	Rheumat. E.	Sonst.	Restvol.		
Nikotin	deg. E.		RT, Gy ges.		
SD-FA					

Punkte	18	15	12	9	6	3	0						
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Monate												

TSH 0,3-4,0 mU/l  
f-T3 2,5-10,0 pmol/l  
f-T4 10 -25 pmol/l  
Th  
Anti TPO <50 kU/l  
Anti Tg <50 kU/l  
TRAK < 5 U/l

NOSPECS  
N = no signs = keine EO,  
S = soft tissue = Entzündung,  
P = proptosis = Exophthalmus,  
E = extraocular muscles = Motilitätsstörungen,  
C = Cornea = Hornhautbeteiligung,  
S = sight = Sehinderung durch Sehnervenkompresion

Entzündung: Lidödeme Oberlid 0-2, Lidödeme Unterlid 0-2,  
Bindehautinjektion 1, Chemosis 2

Aktivität: der e.O: floride  
Stillstand  
Regression

NOSPECS score zur Beurteilung des Schweregrades der EO (modifiziert) max.: 18 Pkt.

NOSPECS score	P	1 P	2 P	3 Punkte
Oberdretaktion	nein	ja		
Entzündung*	nein	geing	mittel	stark
Exophthalmus	<17mm	17-18	19-22mm	>22mm
Hertel	<1,5mm	1,5-2mm	3-4	>4mm
Seitendifferenz	n ein	eingeschränkt	zeitweise	ständige
Motilitätsstörungen		keine Dipl. in PP	Diiplopie	Diplopie
		aber bei Blickbew.	In PP	
Hornhautschädigung	nein	gering	Erosio c.	Ulcus c.
Sehnervenkompresion	nein	beginnend	V<0,5	V<0,2

## **Danksagung**

Großen Dank richte ich an Professor Dr. med. S. Dresel für die fachliche Beratung dieser Arbeit bei der Darstellung nuklearmedizinischer und endokrinologischer Zusammenhänge bei Patienten mit Autoimmunthyreopathien und für die gute Zusammenarbeit. Außerdem bin ich dankbar für die Möglichkeit als niedergelassener Augenarzt die Arbeit an der LMU München einzureichen.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. F. Deckart für die langjährige interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die zahlreichen Hinweise zu endokrinologischen und nuklearmedizinischen Sachverhalten waren mir eine große Hilfe, die mir auch bei meiner augenärztlichen Tätigkeit in der Therapie von Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie von großem Wert sind.

Ebenso möchte ich Herrn Dipl. math. B. Schicke für die große Hilfe bei der Darstellung statistischer Sachverhalte danken, der mir sehr engagiert zur Seite stand.

Meiner Familie danke ich für die gesamte Unterstützung und den Rückhalt bei der Fertigstellung der Arbeit.

Für die technische Bearbeitung bin ich Frau Dörte Gärtner sehr dankbar.



### **Eidesstattliche Versicherung**

Glawe, Juliane

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Therapiestrategien bei Patienten mit ausgeprägter endokriner Orbitopathie

Die Wirksamkeit der Retrobulbärbestrahlung bei der endokrinen Orbitopathie als sinnvolle Therapieergänzung nach definitiver Schilddrüsen Therapie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Panketal, 04.03.2014

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand